

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

413

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Albert CANDAU O. I. O. 

Licencié ès Sciences

Diplômé de l'Institut Supérieur d'Hygiène et d'Epidémiologie,
de l'Institut d'Hygiène industrielle et de Médecine du Travail,
de l'Institut de Médecine légale et de Psychiatrie,
de l'Institut de Criminologie de la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin breveté de la Marine marchande.

Ancien élève de l'Institut Pasteur de Paris.

Né le 8 avril 1879, à Lasse (Basses-Pyrénées)

Etude critique et expérimentale
de Quelques tests
d'Insuffisance hépatique

Epreuves fonctionnelles

Parallèle de leur valeur clinique et des données
de la Physiologie et du Laboratoire

Discussion de leur valeur séméiologique

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **CANDAU.**

Prénoms : **Albert.**

Date de la soutenance : 23 DEC. 1941

Numéro d'ordre :

1

CANDAU (Albert). — Etude critique et expérimentale de quelques tests d'insuffisance hépatique. — Paris, Jouve et Cie, édit., 1941. In-8°, vi + 136 p.

(Thèse de Médecine (Etat), Paris, 1941, N°))

2

CANDAU (Albert). — Etude critique et expérimentale de quelques tests d'insuffisance hépatique. — Paris, Jouve et Cie, édit., 1941. In-8°, vi + 136 p.

(Thèse de Médecine (Etat), Paris, 1941, N°))

3

CANDAU (Albert). — Etude critique et expérimentale de quelques tests d'insuffisance hépatique. — Paris, Jouve et Cie, édit., 1941. In-8°, vi + 136 p.

(Thèse de Médecine (Etat), Paris, 1941, N°))

4

CANDAU (Albert). — Etude critique et expérimentale de quelques tests d'insuffisance hépatique. — Paris, Jouve et Cie, édit., 1941. In-8°, vi + 136 p.

(Thèse de Médecine (Etat), Paris, 1941, N°))

LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIÈRE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
	PASTEUR-VALLÉRY-
	RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
	FIESSINGER.
Clinique médicale	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBOULLET.
	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	N...
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique d'accouchements	LÉVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBRÉDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	HARVIER.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	N...
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique	TROISIER.
Clinique de la tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LAUBRY.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance médico-sociale	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER.. Chimie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROUET..... Pathologie médicale.
 BULLIARD.... Histologie.
 CACHERA..... Pathologie médicale.
 CORDIER..... Anatomie.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.)... Physique.
 DESOILLE..... Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUÉJOUL. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET..... Physiologie.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU..... Obstétrique.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIÉDELIÈVRE.. Médecine légale.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ.....		BROCQ	
CATHALA.....		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER...	
CHEVALLIER....		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET	
LAROCHE (G.) ...		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY.....	
SÉZARY			

MM.

ECALLE.....	} Clinique obstétricale.
METZGER.....	
PORTES.....	
VIGNES.....	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MA MÈRE
ET DE MON PÈRE

Modestes Universitaires
mais riches de nobles Traditions Françaises

Une flamme ardente anima leur vie. Ils transmirent dévotieusement, à leurs sept enfants, ainsi qu'à de nombreuses générations d'élèves, le flambeau sacré, symbolisé dans la trilogie lapidaire : « Famille-Travail-Patrie ».

Heureux ceux qui peuvent laisser au cœur de leurs enfants et de leurs disciples, une image aussi pure, aussi vivante, idéalement belle et impérissable.

A MA FEMME

Chirurgien-Dentiste de la Faculté de Médecine de Paris
Lauréate de l'Ecole dentaire de Paris

Ma plus précieuse collaboratrice, compagne fidèle et dévouée des bons et des mauvais jours.

Qu'elle me permette, dût sa modestie en souffrir, de lui rendre cet hommage. Par ses dons naturels autant que par ses qualités de cœur et d'esprit, elle est toujours le réconfort de notre foyer. Et comme la femme de l'Evangile, elle remplit d'une sérénité profonde toutes les heures de notre vie.

A MA FILLE FRANCE

Trésor de bonté

Dont le dévouement et la robuste affection ensoleillent notre vie de labeur.

En reconnaissance de la tendresse si affectionnée dont elle m'a toujours entouré.

A MON FRÈRE FRANÇOIS

Chef d'escadron d'Artillerie Coloniale
Père de dix-sept enfants

*Avec l'hommage de mon admiration et
de mon affection, qu'il reçoive les vœux
ardents que je formule pour la réussite
et le bonheur de sa famille nombreuse.*

A MA SOEUR ET A MES AUTRES FRÈRES

Praticiens de l'art de guérir

A LEUR FAMILLE NOMBREUSE

A TOUS LES MIENS

A MON COUSIN LE R. P. SAUVEUR CANDAU

Recteur des Séminaires des Missions Étrangères à Tokio
Ancien Saint-Cyrien
Officier de l'Etat-Major du Général Huntziger
Grand mutilé de cette guerre

*J'adresse mes vœux les plus ardents,
pour son prompt rétablissement.
Qu'il reçoive, ici, l'hommage de mon ad-
miration et de ma profonde affection.*

A MON COUSIN L'ABBÉ J.-B. CANDAU

Si humain, si compréhensif et dont le rayonnement de bonté rend meilleur qui l'approche.

En communion de pensée avec lui, qu'il reçoive ici l'expression de ma plus fraternelle affection.

A MON COUSIN ANTOINE CANDAU

Ingénieur civil

En témoignage de mon affection toute fraternelle pour lui et ses sept enfants.

A MON SI SYMPATHIQUE ET NOBLE AMI,
MON MÉDECIN-CHEF DE LA GRANDE GUERRE
LE MARQUIS de LÉCUSSAN DE LARROUDÉ

En souvenir des heures fastes et néfastes, qu'il veuille bien retrouver ici l'assurance de mon indéfectible amitié.

A MADEMOISELLE LE D^r MARCELLE GLOTZ

Assistante des Hôpitaux de Paris

En hommage amical et faible témoignage de notre profonde reconnaissance, et de notre bien sincère affection, pour les soins si dévoués et si éclairés qu'elle nous a prodigués.

A MON VÉNÉRÉ MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS TANON

Professeur d'Hygiène et de Médecine Préventive
à la Faculté de Médecine de Paris
Directeur de l'Institut supérieur d'Hygiène et d'Epidémiologie
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le grand honneur de
présider cette thèse.*

*En reconnaissance de son enseignement,
de ses conseils et de toutes les marques de
bienveillante sympathie qu'il nous témoigne,
qu'il veuille bien accepter l'assurance très
respectueuse de notre affectueux attache-
ment.*

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES DE L'INSTITUT SUPÉRIEUR
D'HYGIÈNE ET D'ÉPIDÉMIOLOGIE

A MES MAITRES DE L'INSTITUT D'HYGIÈNE
INDUSTRIELLE ET DE MÉDECINE DU TRAVAIL

A MES MAITRES DE L'INSTITUT DE MÉDECINE
LÉGALE ET DE PSYCHIATRIE

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
DES SCIENCES DE PARIS

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR
DE PARIS

*A qui je dois ma formation médicale,
scientifique et philosophique, j'adresse l'ex-
pression de ma vive reconnaissance.*

A MES JUGES

A TOUS MES AMIS

« MEDICINA UNA », GALIPPE.

« L'observateur écoute la nature,
l'expérimentateur l'interroge et la force
à se dévoiler. »

CUVIER.

« L'observation clinique demeurera
toujours le procédé le plus sûr de la
séméiologie et du diagnostic.

Mais tant de recherches de labora-
toires ont élargi son domaine qu'il
n'est plus possible aujourd'hui de
s'abstraire des renseignements qu'elles
poursuivent. »

Professeur Albert ROBIN.



Etude critique et expérimentale de quelques tests d'Insuffisance hépatique

INTRODUCTION

La connaissance des multiples fonctions physiologiques du Foie explique le grand nombre d'états pathologiques au cours desquels peut se rencontrer l'Insuffisance hépatique.

Souvent, *celle-ci est la conséquence directe* d'une lésion portant directement sur le parenchyme glandulaire ; mais bien souvent aussi, elle ne constitue que *le reflet de l'altération d'un des nombreux appareils* avec lequel le Foie se trouve être en relation fonctionnelle.

C'est dire combien nombreuses et variées dans leur intensité et leur aspect peuvent être les manifestations d'Insuffisance hépatique soumises au critère du clinicien. C'est dire aussi la tendance de plus en plus marquée de ce dernier à attribuer au Foie, sans preuves ni précisions pathogéniques suffisantes, de nombreuses manifestations morbides qui, en réalité, trouvent ailleurs leur origine. C'est dire enfin tous les efforts tentés dans le domaine du laboratoire pour arriver à déterminer le plus exactement possible la participa-

tion du Foie dans une fonction déterminée, en vue de la sûre affirmation de son insuffisance.

D'où le grand nombre de tests proposés... Ces tests ont successivement porté sur les différentes activités que la physiologie a attribuées à la cellule hépatique. Or, il nous a semblé qu'il en est peu, parmi ceux qui sont utilisés journellement en pratique hospitalière, *qui explorent le Foie et rien que le Foie*. Il nous a donc paru intéressant d'étudier un certain nombre de ces tests ; non pas en nous plaçant sur le terrain strictement clinique, pas plus d'ailleurs que sur un plan purement théorique ; ce que nous nous sommes efforcés de faire, c'est de *comparer* les résultats qu'ils nous fournissent aux données que nous apportent la Physiologie et l'Expérimentation.

Nous pensons pouvoir ainsi montrer qu'un grand nombre d'épreuves, dites du fonctionnement hépatique, sont en réalité suspectes du fait de l'intervention d'un autre organe. Pour ne citer que 2 exemples nous verrons le rôle du *Pancréas* dans la Fonction glycogénique du Foie, celui de la *Rate* dans le syndrome hémocrasique des Hépatiques...

Explorer la cellule noble du Foie soulève un grand nombre de difficultés. Des travaux ultérieurs permettront peut-être de le réaliser parfaitement. Actuellement, il faut savoir *se contenter d'un bilan de fonction à défaut d'un bilan d'organe*.

Successivement, nous étudierons les épreuves qui explorent les principales fonctions hépatiques. Tout

d'abord, la Fonction glycogénique, qui fera l'objet de l'étude la plus importante de cette thèse ; ensuite, nous rencontrerons la Fonction biliaire, la Fonction chromagogue, la Fonction protéique, la Fonction sanguine enfin.

CHAPITRE I

Les Tests d'Exploration de la Fonction sucrée. La Régulation glycémique.

L'importance du Foie dans le métabolisme des hydrates de carbone est une notion aujourd'hui connue de tous et que nous devons, rappelons-le, au grand physiologiste français qu'était CLAUDE BERNARD.

Cette fonction glycogénique est, on le sait, une fonction à double phase : le Foie d'une part transforme le glucose cristalloïde soluble que lui amène la Veine Porte, en un colloïde insoluble, le glycogène, véritable « amidon animal » ; la cellule hépatique peut la mettre en réserve et l'emmagasiner ; *c'est la fonction glycopeaxique*. D'autre part, il est capable d'effectuer la réaction inverse, de convertir le glycogène en glucose, au fur et à mesure des besoins de l'organisme ; ainsi est réalisée *la fonction glycogénolytique*.

L'importance du Foie dans ce métabolisme est telle qu'on ne saurait s'étonner des nombreux travaux consacrés à l'exploration de cette fonction.

1^o Au début, s'appuyant sur les données purement physiologiques, on a voulu admettre qu'une augmentation du taux de la glycémie pouvait être considérée comme une preuve de la déficience glycopexique, qu'au contraire une diminution de ce même taux pouvait être le témoin d'une insuffisance glycogénolytique. Mais on conçoit combien, en pratique, il peut être difficile de dissocier les deux actions...

2^o On était également en droit d'espérer que par la *Ponction du Foie*, l'on pourrait être renseigné de visu sur l'état même de la cellule hépatique, sur sa charge en glycogène ; mais l'on sait que cette méthode, essayée, n'a pu être conservée ; elle s'est en effet montrée dangereuse et difficile à employer.

3^o L'on a enfin envisagé l'étude de la glycémie chez les *Hépatiques*, et cette étude, elle aussi, fut décevante.

BAUDOUIN, CHAUFFARD, BRODIN et ZIZINE ont trouvé dans la règle le taux du glucose sanguin un peu augmenté chez ces malades.

Dans un rapport publié en 1929, LABBÉ et NEPVEUX étudient également chez de nombreux insuffisants hépatiques, l'état de la glycémie à jeun ; ils concluent de même que souvent celle-ci est plus élevée que normalement ; ce qui, notons-le d'emblée, est bien paradoxal si on le compare aux résultats que fournissent les expériences de laboratoire qui visent à supprimer ou à détruire le Foie. C'est peut-être pourquoi ces auteurs n'accordent pas à l'étude de la gly-

cémie à jeun une valeur absolue puisqu'ils écrivent :

« Il a semblé impossible d'établir un rapport entre la forme clinique de l'Insuffisance hépatique et le taux de la glycémie..., les cirrhoses de Laennec nous ont montré presque toujours une glycémie normale ; l'hyperglycémie a été trouvée plutôt chez les suralimentés ou les intoxiqués avec gros Foie. »

C'est reconnaître donc qu'il n'y a aucun rapport entre le degré de l'Insuffisance et la quantité du sucre du sang.

Ils ajoutent encore que cette hyperglycémie est loin d'être constante, que l'hypoglycémie peut s'observer, quoique rarement.

Ce sont là de graves objections à l'emploi de cette méthode ; enfin l'action directe du Pancréas et des Surrénales vient encore concourir à donner aux résultats une variabilité trop grande pour que l'on puisse, sur eux, fonder quelques éléments de certitude.

Ainsi, *de simples considérations cliniques n'apportent pas de précisions suffisantes* sur la façon dont s'effectue le métabolisme des sucres. Il a donc fallu s'adresser à des moyens plus précis, ce qui a valu la création de véritables *tests*.

A) Les différents tests.

Nous allons envisager ceux-ci, en les classant, comme il est d'usage de le faire, en 2 catégories :

— d'une part, *les épreuves d'épuisement* : elles s'adressent au pouvoir *glycogénique* du Foie en faisant

appel à l'action glycogénolytique de certaines substances.

— d'autre part, *les épreuves de surmenage* : elles explorent le comportement de la cellule hépatique devant l'apport alimentaire d'une quantité donnée d'un sucre déterminé ; ce sont les plus fréquemment employées.

I. — Les Epreuves d'Epuisement :

a) On utilise surtout *l'épreuve d'hyperglycémie adrénalinique* de LOEPER et VERPY.

L'injection de 1 mgr. d'adrénaline dans les muscles augmente la glycémie, chez le sujet normal, de 0 gr. 40 environ au bout d'une heure ; l'élévation serait moins nette en cas d'Insuffisance hépatique.

Une objection aussitôt s'est élevée contre l'emploi de cette méthode : le principe même en paraît discutable ; l'adrénaline, en effet, agit de façon complexe (ACHARD, RIBOT, BINET) en particulier, elle diminue la glycopexie et la glycolyse des tissus, et elle inhibe le Pancréas.

Mais KUGEL, en Amérique a repris cette étude récemment, en s'appuyant sur les constatations qu'on fait ROSENTHAL, MANN et MAGATH ; d'après ces auteurs, seul le glycogène hépatique peut entrer en jeu dans l'épreuve puisque celle-ci est négative chez un chien hépatectomisé, même à fortes réserves de glycogène musculaire.

Cependant, cette épreuve, malgré son intérêt reste encore peu utilisée en pratique.

b) *L'index glycémique post-alcoolique* a été proposé par PAWLOWSKI : celui-ci a étudié le devenir de la glycémie après une prise d'alcool de 0 gr. 25 par kg. de poids corporel ; chez le sujet normal, il n'y aurait pas d'augmentation du sucre sanguin, au contraire de chez l'insuffisant hépatique.

Cette épreuve elle aussi est des plus discutable ; car on ne sait comment agit exactement l'alcool sur la cellule du Foie ; et le rôle du système neuro-endocrinien est encore à préciser.

II. — Les Épreuves de Surmenage.

On fait absorber au sujet une certaine quantité d'un sucre ; une fois ingéré, selon la complexité de sa molécule, il subit plus ou moins la désintégration de ferments digestifs. Parvenu au stade de monosaccharide, ce sucre est absorbé, et traversant par osmose la villosité intestinale, il passe dans le torrent circulatoire en augmentant le taux habituel de la glycémie ; il y demeure un certain temps à l'état libre, durant lequel il sera progressivement fixé par le Foie. Il est donc logique d'admettre *qu'une altération du parenchyme hépatique entraînera des troubles plus ou moins évidents de cette transformation.*

CHOIX DES SUCRES. — Pour simplifier l'épreuve et surtout pour en éviter la viciation par suite de quelque trouble digestif, on choisira *un sucre en C⁶*, glucose, lévulose ou galactose ; le premier de ces sucres a tout d'abord été le plus souvent retenu — choix aussi

mauvais que possible, nous le verrons. Une fois le sucre administré, on pourra étudier :

a) soit l'action sur la glycémie : épreuve de l'Hyperglycémie provoquée, triangle d'Hyperglycémie.

b) soit le temps nécessaire pour le passage du sucre dans les urines : glycosurie alimentaire, galactosurie provoquée.

c) soit enfin mesurer la durée de la présence dans le sang du sucre ingéré : lévulosémie ou galactosémie provoquée.

Pour la clarté de l'exposé, nous rejetterons à la fin de ce chapitre l'étude des épreuves employant le lévulose et le galactose. Auparavant, nous citerons les tests utilisant le glucose et examinerons les critiques que l'on peut adresser à ceux-ci ; nous analyserons à ce sujet le paradoxe apparent qui existe entre les données de la clinique — hyperglycémie chez les insuffisants hépatiques — et celles que nous apporte l'expérimentation, hypoglycémie après les destructions du Foie.

TESTS UTILISANT LE GLUCOSE.

1) L'épreuve la plus ancienne est celle de la *glycosurie alimentaire*, de COLRAT. Nous ne ferons que la citer : recherche et dosage éventuel du sucre urinaire après absorption à jeun de 100 gr. de glucose ; il est facile de se rendre compte de la grande incertitude des résultats obtenus par ce test.

2) *L'épreuve de l'Hyperglycémie provoquée* la remplace avantageusement, très favorisée actuellement du fait de l'utilisation des *microdosages* répétés sur des quantités de sang très minimes. Elle consiste à faire ingérer le matin à jeun 50 gr. de glucose pur ; on observe normalement une élévation de la glycémie peu intense, l'augmentation ne dépassant pas 0 gr. 40 ; celle-ci est déjà sensible après 30 minutes, elle atteint son maximum au bout d'une heure, pour redescendre aussitôt et même provoquer une hypoglycémie relative, c'est-à-dire un taux de sucre légèrement inférieur à ce qu'il était avant l'épreuve ; ceci au bout de la deuxième heure.

Chez les malades à Foie déficient, la réaction se trouve la plus souvent exagérée dans son intensité et dans sa durée. LABBÉ et NEPVEUX la considèrent comme un bon indice d'insuffisance hépatique. « Il ne semble guère — disent-ils — y avoir de maladies du Foie sans que la glycorégulation n'attire l'attention sur cet organe et conduise souvent au diagnostic de troubles fonctionnels hépatiques...

Le taux de la réaction d'Hyperglycémie (augmentation de 0,50 à 1 gr. 50 dans le plus grand nombre des cas) ne permet pas seulement de reconnaître l'existence d'un trouble de la glycorégulation ; il permet aussi de reconnaître l'origine de ce trouble, et surtout de le distinguer du trouble glycorégulateur plus grave qui caractérise le diabète ».

3) *L'étude de l'Aire du triangle d'Hyperglycémie provoquée* de M. LABBÉ se rapproche et complète heureu-

sement le test précédent. Le sujet absorbe 50 gr. de glucose dans 100 gr. d'eau.

A partir de ce moment, on dose la glycémie de demi-heure en demi-heure pendant 3 à 5 heures, et en même temps, on recherche la présence ou l'absence de sucre dans l'urine. Les taux notés au-dessus du taux initial sont inscrits sur un papier quadrillé, les grammes de sucre en abscisse, les heures en ordonnée, à raison de 1 cm. par gramme et par heure. On obtient ainsi un triangle dont l'aire mesurée en cm^2 indique le degré de la réaction hyperglycémique. Chez le sujet normal, l'aire du triangle atteint 0,2 à 0,4 ; chez le diabétique, l'élévation est plus marquée et sa durée plus longue, soit 2 à 6.

Chez les insuffisants hépatiques, l'aire glycémique est intermédiaire.

III. — Conclusions.

Tels sont les différents tests utilisant le glucose. Nous voyons que :

— *les uns interrogent la glycogénèse* : celle-ci paraît être l'apanage du Foie seul, puisque la glycémie de chiens hépatectomisés baisse malgré la présence d'une importante quantité de glycogène musculaire.

— *les autres explorent la glycopexie* ; mais celle-ci n'est pas l'œuvre du Foie exclusivement. Celui-ci ne contient en effet que les 2 cinquièmes du glycogène du corps humain, les 3 restants sont répartis dans les autres tissus et le glycogène peut s'y fixer directement,

sans la présence du foie ; l'injection de glycogène chez le chien hépatectomisé entraîne en effet une surcharge musculaire de cette substance (MAGATH).

Théoriquement donc, c'est la glycogénèse que devrait interroger l'exploration hépatique pour être à l'abri de toute cause d'erreur. En fait, *c'est la glycopexie qui est le plus aisément abordable*. Or, les épreuves explorant celle-ci au moyen du glucose autorisent toutes, quelles qu'elles soient, à élever contre elle une grave critique : *celle de permettre à de nombreux facteurs extrahépatiques — Pancréas au premier chef — de faire intervenir leur action propre*.

Nous le montrerons en étudiant le mécanisme qui préside au maintien du taux de la glycémie.

LABBÉ et NEPVEUX, qui pourtant préconisent l'utilisation de l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée, reconnaissent eux-mêmes ce fait... « Mais le test d'hyperglycémie provoquée ne suffit pas à imposer le diagnostic d'insuffisance hépatique ; en effet, les altérations des divers organes provoquent souvent des troubles de la glycorégulation... »

Nous verrons l'intérêt qu'il y a à utiliser la lévulose ou la galactose : car dans le métabolisme de ces sucres, les facteurs extra-hépatiques n'entrent pratiquement pas en ligne de compte.

Mais nous voulons auparavant étudier l'opposition apparente que nous avons déjà citée, celle *qui existe entre les données de la clinique et les apports de l'expérimentation*, elle nous paraît, en effet, toucher de très près à l'étude que nous poursuivons.

Pour ce faire, nous envisageons le mécanisme de la régulation glycémique.

B) La Régulation glycémique.

Le rôle du Pancréas.

Il existe, en effet, entre la clinique et le laboratoire *une opposition nette*.

a) Tous les symptômes sur lesquels repose le dogme d'une altération de la fonction glycogénique au cours des maladies du Foie appartiennent dans la règle à une même série, *celle de l'Hyperglycémie*.

b) En contradiction avec ce fait, lorsque les physiologistes enlèvent le Foie d'un chien, lorsqu'ils créent une fistule d'Eck, ou lorsqu'ils lèsent les cellules hépatiques par un toxique, on observe au contraire de façon permanente *une baisse de la glycémie*.

Il s'agit là, en réalité, d'une contradiction apparente seulement.

Car, si l'on veut bien faire une critique serrée des cas cliniques sur lesquels on s'appuie, si l'on veut bien se reporter aux enseignements de la Physiologie, si l'on veut bien enfin regarder de très près l'expérimentation, on trouve qu'il est en réalité très possible de concilier ces faits en apparence opposés : *il suffit d'admettre la participation du Pancréas dans la fonction glycogénique* ; nous nous efforcerons d'en montrer l'importance en étudiant successivement :

les preuves physiologiques,
les preuves cliniques,
les preuves expérimentales,

qui permettent de le faire.

I. — Preuves physiologiques.

La Physiologie nous apprend un phénomène essentiel :

Privé de Pancréas, l'organisme est incapable, même avec une glycémie élevée, de recharger le Foie en glycogène.

Du fait de la Pancréatectomie, donc, la Fonction glycogénique est suspendue ; ce Foie normal, auquel l'opération n'a pas touché, est devenu incapable de métaboliser le glucose et de l'emmagasiner ; seule la restauration de la fonction pancréatique — greffe de pancréas (HÉDON), injections d'insuline — pourra rétablir la participation du Foie. *Ainsi donc, on voit que l'altération de la fonction glycogénique n'implique pas nécessairement une lésion de la cellule hépatique, ou une viciation dynamique de celle-ci ; bien qu'agant pour siège le Foie, cette fonction a pour origine le Pancréas.*

Or, et c'est là le point essentiel, on admet en clinique que chaque fois qu'au cours d'une maladie du Foie on peut mettre en évidence une altération du métabolisme glucidique, celle-ci témoigne d'un trouble de la fonction glycogénique, et, *par conséquent*, d'une Insuffisance hépatique ; c'est dans cette conclusion

que réside l'erreur : en admettant même que toute altération du métabolisme des Hydrates de Carbone implique nécessairement une altération de la fonction glycogénique du Foie, *il n'en résulte pas obligatoirement que cette dernière soit en rapport avec l'Insuffisance hépatique* ; c'est là un fait de la plus haute importance. L'étude, d'ailleurs, des faits cliniques vient, elle aussi peser, en faveur du rôle essentiel du Pancréas dans l'Hyperglycémie observée chez les insuffisants du Foie.

II. — Preuves cliniques.

Si l'on veut analyser de très près l'observation des différents malades, on voit que très schématiquement, on peut les classer en 3 groupes d'intensité décroissante :

a) *Dans un certain nombre de cas, rares en vérité, mais caractéristiques, le trouble de la fonction sucrée est portée au maximum.*

Il s'agit de malades présentant conjointement une cirrhose du foie, hypertrophique dans la règle, et un diabète véritable ; ces deux affections peuvent évoluer parallèlement, mais aussi le diabète peut ouvrir la scène clinique, ou bien c'est la cirrhose qui, la première, fait son apparition. Dans tous les cas, les sujets, ont une hyperglycémie permanente et élevée, avec toutes ses conséquences. Enfin une pigmentation mélanique des téguments, vient compléter ce tableau, réalisant un *Diabète bronzé caractérisé* ; ce type majeur du syndrome hyperglycémique est rare.

b) *Ce qu'on observe plus souvent*, et cela surtout chez des cirrhotiques, c'est l'existence d'une hyperglycémie permanente elle aussi, mais moins élevée, et ne s'accompagnant de glycosurie que de façon intermittente.

c) *Enfin, dans un dernier groupe de cas*, se rencontrent des sujets beaucoup plus nombreux que les précédents ; chez eux, aucun trouble de la glycorégulation n'est immédiatement perceptible, seule l'épreuve d'Hyperglycémie provoquée montre que ces malades ne se comportent pas comme des sujets normaux. L'ascension de la glycémie est plus lentement progressive, et la flèche qui mesure l'hyperglycémie maxima se reporte de la première heure à la deuxième ; cette flèche est plus élevée que normalement, dépasse 1 gr. 70, atteint parfois 2 gr. ; enfin le retour à la normale est beaucoup plus lent et l'aire du triangle d'hyperglycémie se trouve plus importante que chez le sujet sain.

Telles sont les perturbations observées dans le métabolisme des glucides chez les Hépatiques ; elles se font, lorsqu'elles existent, pratiquement toujours dans le sens de l'Hyperglycémie. Et l'on veut voir dans cette hyperglycémie le résultat et l'indice d'une insuffisance de la fonction glycogénique du Foie ; *et l'on fait de l'insuffisance de cette fonction la preuve de l'altération de la cellule hépatique.*

Il s'agit en réalité, comme nous l'avons dit, de l'adulteration d'un autre organe, le Pancréas : cette

conception paraît logique. En effet, *lorsqu'il s'agit du diabète bronzé, personne actuellement ne songe à mettre en doute l'origine pancréatique des troubles de la glycorégulation observés* ; le fait est établi et formel ; il n'est pas discuté. *Pourquoi alors attribuer au Foie les perturbations de la Fonction sucrée lorsqu'elles sont à un degré minime et rendre le Pancréas responsable lorsqu'elles sont portées à leur maximum ?* Incriminer au contraire l'Insuffisance de ce dernier organe, à des degrés divers, paraît plus vraisemblable.

Par ailleurs, l'étude du Diabète vrai nous apprend qu'entre l'état normal et la grande insuffisance pancréatique, existent en réalité un grand nombre d'échelons ; et nous savons que dans ses formes légères, cette insuffisance se traduit précisément par les troubles que l'on peut observer dans la 3^e catégorie de malades ; les altérations de la glycorégulation sont celles que l'on rencontre au cours des états prédiabétiques ou chez les diabétiques suivis et soignés.

Admettre alors que lorsqu'elle est à son maximum, l'altération de la glycorégulation dépend non du Foie, mais du Pancréas, alors que dans ses formes atténuées, elle dépend non plus du Pancréas, mais du Foie, c'est créer de toute évidence un fossé infranchissable entre des états que chaque jour la clinique nous montre reliés par des transitions insensibles. Accepter au contraire, de rendre responsable le Pancréas seul, c'est permettre une explication beaucoup plus simple de ce que l'on observe.

Supposons par exemple le cas d'un malade obèse, suralimenté, entaché souvent d'un éthyisme discret ; on découvre chez lui, une glycosurie modérée et quelques signes légers d'insuffisance du Foie ; s'agit-il d'un petit diabète avec troubles hépatiques ou bien d'une affection du Foie avec troubles hépatiques ? On disait autrefois : seule l'épreuve d'hyperglycémie provoquée tranchera la question : l'aire du triangle est-elle supérieure à 2 ? il s'agit d'un diabète ; est-elle comprise entre 0,50 et 1,50 ? ce diagnostic peut être exclu, et c'est alors à un trouble hépatique qu'il faut faire appel.

Si, au contraire, on admet l'origine unique pancréatique, du trouble du métabolisme des glucides, la seule explication que l'on peut fournir est beaucoup plus logique : *il ne s'agit que des degrés différents de l'altération d'un seul et même organe : le Pancréas.*

*
* *

Il existe d'ailleurs, un certain nombre d'arguments essentiels qui font sortir définitivement les hyperglycémies quelles qu'elles soient, du cadre de l'Insuffisance hépatique : ce sont les données que fournit l'*expérimentation* au laboratoire.

III. — Preuves expérimentales.

Lorsqu'indépendamment de toute lésion du Pancréas, seule la cellule hépatique est altérée, les

troubles de la glycorégulation se traduisent *non par de l'Hyper, mais par de l'Hypoglycémie.*

Trois séries de recherches ont été effectuées par les physiologistes en vue de réaliser des Insuffisances hépatiques plus ou moins complètes :

L'exclusion du Foie.

L'Hépatectomie partielle ou totale.

La destruction de la glande hépatique par les toxiques.

a) *Après exclusion du Foie* par la fistule d'Eck, PAVLOW puis ROSEMBERG ont constaté une hypoglycémie progressive, cause principale de la mort des animaux.

Seules les perfusions de sérum glucosé permettent une survie relative des sujets en expérience.

b) *Après hépatectomie totale*, les mêmes résultats s'observent ; ces expériences furent réalisées par MANN et MAGATH, puis BOLLMAN, MELCHIOR, CANTO, ROSENTHAL, WHIPPLE. Tous, ils constatent une chute rapide de la glycémie : 0 gr. 80, 0 gr. 60, 0 gr. 40 et même 0 gr. 20, des troubles nerveux éclatent bientôt, dès que le sucre sanguin s'abaisse au-dessous de 0 gr. 70, et seule l'injection de glucose conjure les accidents, pour un certain temps. Si l'hépatectomie n'est que partielle, aucun trouble n'apparaît tant qu'on laisse en place 30 % du Foie ; au delà seulement, l'Hypoglycémie survient.

c) Dans un 3^e groupe d'expériences, enfin, *on pro-*

voque la nécrose du Foie par des injections d'acide acétique, de chloroforme, de tétrachlorure de carbone, faites dans la Veine Porte ou dans l'Artère hépatique.

Là encore, DOYON, EPPINGER, AUBERTIN, ont montré que l'on trouve de l'Hypoglycémie. Ainsi donc, que le Foie soit « présent » ou « absent » les résultats sont semblables.

d) *Conclusions sur ces expériences.* — Ce qui est particulièrement remarquable, c'est que, quelles que soient les méthodes utilisées, quel que, soit l'animal en expérience [grenouilles avec ROGER, oiseaux avec MINKOWSKI, STERN, MANN et MAGATH, chiens avec les auteurs cités plus haut] *les résultats concordent.*

Les altérations de l'équilibre des glucides sont *absolument constantes* ; elles priment toutes les autres, et portent :

avant tout, sur la *glycémie*, accessoirement sur le *glycogène musculaire* et sur l'*acide lactique*.

Glycémie. — Chez tous les animaux, on assiste à la *chute progressive*, d'heure en heure, de la glycémie, chute *insensible à l'adrénaline, exagérée par l'insuline.*

C'est dans cette baisse du sucre sanguin qu'il faut rechercher l'explication de tous les troubles observés chez les animaux opérés : le fait a été mis hors de conteste par FISHER chez les animaux porteurs d'une fistule d'ECK, par MANN et MAGATH chez les chiens hépatectomisés. Rapidement, à la suite d'une période

d'excitation, apparaissent des phénomènes dépressifs : les animaux deviennent apathiques, se traînent, se couchent sur le flanc ; leur tension artérielle baisse ; le cœur s'accélère. En 5 à 6 heures un véritable coma s'installe ; au début de celui-ci existe souvent un certain degré d'hyperexcitabilité musculaire, puis l'insensibilité s'établit, totale, et bientôt la mort apparaît, précédée par un rythme respiratoire à type de KUSSMAUL.

Tous ces accidents, *ne peuvent être conjurés que par l'injection intraveineuse de glucose* ; mais ils réapparaissent dès que les effets de celles-ci sur la glycémie s'épuisent ; on peut, par des perfusions successives, maintenir les animaux en survie pendant 18 à 20 h. au plus.

Une objection cependant a été faite à la valeur de ces expériences : la chute du sucre sanguin *serait due non à l'ablation du Foie, mais à la Sécrétion d'Insuline par le Pancréas laissé en place.*

Objection inexistante car :

a) *les résultats sont identiques chez des chiens hépatectomisés et dépancréatés* : les travaux de MANN et MAGATH le prouvent :

— lorsque les deux opérations sont simultanées, les effets sont exactement semblables à ceux qui succèdent à l'hépatectomie seule ;

— lorsque l'ablation du Foie est faite 24 ou 48 heures après la Pancréatectomie, alors que le diabète est pleinement installé, elle détermine toujours une hypoglycémie très rapide et accentuée ;

— si enfin l'hépatectomie est faite plus tard encore, l'hypoglycémie est encore plus brutale et plus intense.

b) d'autre part, cette objection est antiphysiologique *puisque le seul excitant de la sécrétion d'insuline est l'augmentation du taux du sucre sanguin*, et que le fonctionnement endocrinien du Pancréas est intermittent et ne se déclanche que sous l'influence des poussées d'hyperglycémie ; celles-ci ne s'observent évidemment pas chez un chien hépatectomisé.

En dehors de son action sur la glycémie, les destructions du Foie ont, nous l'avons dit, une action sur le glycogène musculaire et sur l'acide lactique sanguin.

Glycogène musculaire. — Nous y insisterons peu, car son étude n'a pas donné lieu à l'emploi d'un test d'insuffisance hépatique ; signalons simplement qu'il *baisse en même temps que baisse la glycémie*, jusqu'à ne plus représenter que la moitié de sa valeur initiale ; les injections de glucose permettent au muscle de se recharger en glycogène.

Acide lactique sanguin. — L'acide lactique est un produit de transformation du glucose et du glycogène ; il s'agit d'ailleurs d'une transformation réversible, et cet acide peut, dans le Foie, reproduire glycogène et glucose.

L'hépatectomie, ou la fistule porto-cave ont sur lui une forte influence : alors que la glycémie s'abaisse,

la lactacidémie augmente, comme si l'absence de Foie faisait obstacle à la synthèse du glycogène aux dépens de l'acide lactique.

C'est ainsi que le chien à jeun présente une lactacidémie égale à 28 mgr. par litre (FRANCK et MALÉZYSKI) ; après hépatectomie, elle peut atteindre 58, 60 mgr. et plus.

Sur ces notions, on a voulu baser un test d'Insuffisance hépatique :

Hess et HAVEMANN proposent de faire ingérer 15 gr. de lactate de soude dissous dans 60 cm³ d'eau. Alors que chez le sujet normal, la glycémie n'est pas modifiée, chez l'insuffisant hépatique, elle s'élève peut-être par expulsion de glycogène dans le sang sous l'influence de l'apport d'acide. Ce test n'a pas été retenu, car, FREISZ et MOOS y sont revenus récemment, *le Foie n'est pas seul à métaboliser l'acide lactique et le rôle des muscles paraît prédominant* : les troubles du cycle de cette substance chez les myasthéniques le prouve en effet.

*
* * *

On voit donc que nombreuses sont les preuves qui montrent que l'Hyperglycémie spontanée ou provoquée que l'on rencontre chez les Hépatiques ne peut en aucune façon être attribuée au Foie, mais qu'elle relève au contraire de l'altération concomitante du Pancréas. L'insuffisance de cet organe crée l'Hyperglycémie, celle du Foie, l'Hypoglycémie.

Si les troubles de la glycorégulation chez les hépatiques

se font avec une grande fréquence dans le sens de l'Hyperglycémie, c'est parce que les affections du Foie s'accompagnent le plus souvent d'une atteinte organique ou Fonctionnelle du Pancréas. Il nous faut maintenant montrer que, en clinique, celle-ci peut être également mise en évidence.

* * *

IV. — L'atteinte du Pancréas en clinique.

a) Au cours des Cirrhoses, les lésions pancréatiques sont pour ainsi dire constantes.

« Les troubles de la glycorégulation rencontrés au cours des maladies du Foie s'observent surtout dans les cirrhoses, chez les obèses, les gros mangeurs, les congestifs, bref chez les sujets où il existe une hypertension portale, une congestion du système porte et des veines pancréatiques particulièrement, engendrant une déficience insulaire plus ou moins marquée » (WAREMBOURG).

Il faut en effet cesser de voir dans ces affections une maladie isolée du Foie, mais le considérer comme des atteintes globales de tout le système porte, s'accompagnant de lésions de la Rate et du Pancréas principalement.

Et si à l'autopsie on constate l'absence d'altérations macroscopiques ou même histologiques du système Langerhansien, il faut se souvenir que même dans le diabète vrai, les lésions sont très souvent indécélables, et que l'insuffisance sécrétoire n'a pas forcément

pour substratum une altération de l'appareil endocrinien accessible à nos moyens d'investigation ;

b) *Dans les Hépatites aiguës*, il en est de même parfois, et lorsqu'on rencontre des troubles de la glycorégulation dans le sens hyper, le Pancréas est fréquemment lésé.

Ce fait a été particulièrement étudié dans les *Ictères infectieux* ; dans le mécanisme de cette affection, tour à tour, le bouchon muco-épithélial de VIRCHOW, l'angiocholite ictérigène de GILBERT, l'hépatite de WIDAL et ABRAMI, ont tenu la première place. Pendant longtemps, toute l'attention des auteurs est restée fixée soit sur le cholédoque et les voies biliaires supérieures, soit sur la cellule hépatique elle-même.

Le rôle du Pancréas, déjà soutenu par CARNOT, qui avait émis l'hypothèse d'une angio-hépatopancréatite dans l'ictère catarrhal, est maintenant repris par CARRIÉ, WEIL, LOEPER et SOULIÉ. Ces auteurs considèrent l'ictère catarrhal comme une hépatopancréatite légère à type ictérigène. Pour affirmer ce fait, ils se basent :

— sur des arguments cliniques :

- 1^o l'épigastralgie de la phase préictérique, qui se projette dans l'aire pancréatique et qui est accentuée par la pression en cette zone ;
- 2^o l'amaigrissement ;
- 3^o la possibilité ultérieure d'un diabète à titre de séquelle.

— sur des arguments anatomiques :

Ils sont rares. LOEPER et SOULIÉ cependant ont pu, à l'occasion d'une intervention, constater l'existence indiscutable d'une pancréatite aiguë de la tête.

— sur des arguments biologiques enfin :

En étudiant l'activité lipasique de trypsique du suc pancréatique recueilli par tubage, les mêmes auteurs constatent une diminution nette du pouvoir lipasique, et inconstamment BOLGERT retrouve une défaillance du Pancréas en trypsine. Ces déficiences sont marquées surtout dans les ictères catarrhaux prolongés.

C) Insuffisance hépatique et Hypoglycémie.

Malgré cependant la connaissance de ces faits, *on est en droit de s'étonner de ne pas voir l'Hypoglycémie figurer en pathologie humaine parmi les symptômes caractéristiques de la déchéance fonctionnelle du Foie*. L'homme se comporterait-il donc à cet égard autrement que les animaux chez lesquels ont expérimenté les physiologistes ?

Nous allons voir qu'il n'en est rien : dans certaines insuffisances hépatiques pures, indemnes de toute association pancréatique, qu'elles soient chroniques ou aiguës, on peut rencontrer des glycémies inférieures à la normale, et qui vont s'abaisser progressivement à mesure qu'évolue l'affection. Si les observations n'en sont pas plus nombreuses, c'est que *l'on néglige trop souvent l'étude en série de la glycémie en pareil cas*.

Mais ces faits rapportés sont suffisamment précis pour ne laisser place à aucun doute.

I. — Les Insuffisances chroniques.

Le fait est rare. Nous avons pu cependant retrouver 2 observations de cirrhose avec hypoglycémie absolument caractéristiques.

SNAPPER, WALTER, NADLER et WOLLFER ont publié également des cas semblables. Nous nous excusons de ne pouvoir les citer dans ce travail ; nous n'avons pu nous les procurer en raison des circonstances pénibles que nous traversons actuellement.

La première observation est de H. MOORE, O'FARREL et HÉDON (résumée).

Il s'agit d'une femme de 40 ans, présentant tous les signes d'une cirrhose, depuis déjà plusieurs années ; elle est admise d'urgence à l'hôpital, à l'occasion d'un coma.

L'examen complet montre l'absence de tout signe de localisation et une hyperréflexivité tendineuse généralisée.

Une Ponction lombaire est pratiquée, qui ramène un liquide clair, sans hyperalbuminose ni cytologie anormale ; la T. A. est basse à 9-5 ; les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine ; dans le sang, l'urée est normale à 0 gr. 32, le sucre, par contre, est extraordinairement bas puisque son taux est de 0 gr. 25.

Des injections intraveineuses de sérum glucosé hypertonique sont aussitôt pratiquées ; bientôt, le

coma s'atténue et la malade esquisse quelques mouvements, arrive même à parler tandis que la glycémie atteint 0 gr. 80. Les injections de sucre sont continuées et l'on voit le chiffre de la glycémie continuer à s'accroître pour atteindre 1 gr. 04. Malgré cela, cependant, la malade meurt après une reprise du coma.

L'autopsie montre une hépatite parenchymateuse diffuse avec sclérose annulaire typique. *Le Pancréas est absolument indemne*, comme d'ailleurs tout le système veineux portal.

C'est donc bien le Foie qui paraît responsable de l'hypoglycémie.

La seconde observation, que nous pouvons reproduire entièrement, est rapportée par MINET, WAREMBOURG et LINQUETTE de Lille.

Mme S. V..., entre d'urgence à la Clinique médicale et phthisiologique de la Faculté de Lille le 14 février 1938. On ne possède aucun renseignement sur ses antécédents pathologiques ni sur l'histoire de sa maladie.

C'est une femme de 45 ans qu'on trouve comateuse, complètement immobile dans son lit, ne répondant à aucune excitation. Elle paraît fortement amaigrie ; de fines varicosités colorent ses pommettes. La respiration est superficielle, mais calme et de rythme normal. Le pouls est régulier et bien frappé, aux environs de cent. Les pupilles sont en mydriase légère. L'haleine ne présente aucune odeur. La température est à 36°5.

L'examen du système nerveux montre l'abolition complète de tous les réflexes tendineux, la conservation des réflexes cornéens et pupillaires, l'absence de signes méningés et de troubles sphinctériens. Il existe un signe de Babinski bilatéral. La Ponction lombaire donne un liquide clair, non hypertendu ; les examens ultérieurs le révéleront normal quant à l'albumine et la cytologie ; la sérologie y sera négative.

Les bruits du cœur sont bien frappés, sans souffle surajouté. La T. A. au Pachon est de 14-7.

L'auscultation pulmonaire permet d'entendre un murmure vésiculaire léger.

Le Foie ne déborde pas le rebord costal, il est perceptible sur une hauteur de 12 cm.

La rate n'est ni palpable, ni perceptible.

Il n'y a rien à signaler du côté des organes génitaux.

Le cathétérisme vésical ramène 10 cm³ d'urine trouble, sans albumine, ni sucre ; les réactions de Legal et de Gerhardts sont franchement et fortement positives.

La thérapeutique instituée comprend, outre des tonicardiaques, du sérum glucosé isotonique sous la peau (500 cm³) et de l'insuline en petite quantité (20 unités). Sous l'influence de cette médication, et quelques heures après son entrée dans le Service, la malade sort du coma. Le signe de Babinski a disparu, l'acétonurie également. Mais il persiste un état d'obnubilation telle que tout interrogatoire précis reste impossible.

Dans la soirée, à nouveau, la malade présente de l'acétonurie et retombe dans le coma. Une thérapeutique identique l'en tire cette fois définitivement.

Le lendemain, l'examen clinique du système nerveux montre au membres supérieurs des réflexes tendineux normaux.

Aux membres inférieurs, existe une atrophie musculaire importante, non élective et non douloureuse. Le réflexe rotulien droit est réapparu, mais diminué, le rotulien gauche est aboli, ainsi que les 2 achilléens. Il n'y a pas de Babinski. La marche est hésitante sans steppage.

Les urines sont normales ; l'acétonurie a disparu. Ce qui domine, ce sont les troubles psychiques qui s'extériorisent par un faciès hilare et ébrieux. Ils consistent essentiellement en troubles de la mémoire : l'amnésie est complète pour les faits récents. Il existe en outre de la confusion mentale, que la malade essaie de masquer par de la fabulation.

A ce moment, nous pouvons obtenir de la famille quelques renseignements sur notre sujet. Ses antécédents ne présentent rien d'intéressant jusqu'à ces deux dernières années. A partir de ce moment, elle s'est mise à boire. Les restrictions alimentaires qui suivirent ont amené son amaigrissement actuel. Depuis quelques semaines, sont apparus de l'amnésie, des troubles psychiques à tendance dépressive, sans aucune autre manifestation pathologique. Et c'est dans la nuit, après une journée où son entourage

n'avait rien remarqué de particulier que notre malade est entrée dans le coma.

A ce moment aussi, nous arrivent les résultats des examens de laboratoire faits sur le sang prélevé pendant la période de coma :

- l'urée sanguine est normale : 0 gr. 12 au litre ;
- la réaction de Kakn est négative ;
- le chlore plasmatique est à 3 gr. 50 au litre ;
- le chlore globulaire à 2 gr. 10 ;
- la réserve alcaline est abaissée : 40.
- mais surtout existe une hypoglycémie importante, la teneur du sang est en effet de 0 gr. 55 de sucre au litre.

Ces résultats donnent une indication thérapeutique des plus nettes ; on fait absorber à la malade de grosses quantités de sucre.

Peu à peu, les troubles diminuent, mais sans disparaître complètement. Il persiste une amnésie portant sur les faits récents, et une tendance à la fabulation ; la malade nia, en particulier, aucun souvenir de ce qui s'est passé depuis huit jours. Elle a gardé des troubles polynévritiques légers aux membres inférieurs. La glycémie, faite quatre jours après la sortie du coma, donne un chiffre de 1 gr. 55 de sucre au litre de sang. »

Il s'agit, on le voit, d'un coma hypoglycémique spontané avec acidose et acétonurie, évoluant chez une éthylique avérée, porteuse d'une hépatomégalie douloureuse, et d'un syndrome de KORSKOW, sou-

mise enfin pendant les semaines précédentes à une hypoalimentation notable.

L'origine de l'hypoglycémie observée *paraît bien hépatique* : il s'agit d'une éthylique avérée ; elle présente un syndrome de Korsakow typique, son foie est gros et douloureux.

Citons encore un cas de PARNAS et WAGNER. Le malade présentait une tumeur du Foie ; pendant longtemps, il n'y eut aucune manifestation de déficience de la glande. Puis celle-ci s'installa brusquement, lorsque le néoplasme eut détruit la plus grande partie du parenchyme hépatique.

Alors, apparut une hypoglycémie importante.

Rappelons également le cas que MARCHAL, SOULIÉ, LENÈGRE et ROY ont publié en 1936.

Il s'agit d'un cas d'hypoglycémie *spontanée compliquée d'accidents nerveux et aggravés par l'absorption d'extrait éthéré de fougère mâle* ; le médicament déclancha une poussée d'hypoglycémie avec coma à 2 reprises. La glycémie la plus basse fut de 0,20.

La malade présenta une paralysie faciale centrale avec mouvements choréo-athétosiques, des attitudes catatoniques avec signe de Babinski bilatéral, *tous signes disparaissant vite avec le sérum glucosé hypertonique*.

Les auteurs incriminent, pour compliquer cette hypoglycémie, l'insuffisance hépatique que purent déceler différents tests.

II. — Les Insuffisances aiguës.

L'on peut trouver plus facilement des exemples d'Hypoglycémie.

Il s'agit de cas où, réserve faite des Hépto-Néphrites, *l'atteinte du Foie est pure*. Leur étiologie est variable, toxique ou infectieuse.

Un des meilleurs exemples est fourni par l'*intoxication fongique* au cours de laquelle les lésions hépatiques sont en règle massives : à l'autopsie ou bien le Foie, volumineux, est dur ayant à la coupe l'aspect bien connu du « foie muscade », ou bien il est pâle, ramolli, présente des aspects de dégénérescence graisseuse à différents stades.

Or depuis longtemps déjà, les auteurs allemands avaient montré dans cette intoxication, la fréquence de l'hypoglycémie par suite des lésions hépatiques que provoquait la toxine phalloïdienne. Et, en France, BINET avec MAREK a rencontré également celle-ci. Chez le chien par exemple, la glycémie de 0,95 ‰ peut passer à 0,28 et moins même.

PUECH a rapporté, en 1937, l'observation de 3 personnes intoxiquées par des amanites ; 2 d'entre elles, après une période de rémission apparente sont mortes au bout de 5 jours, dans une symptomatologie d'ictère grave avec atrophie jaune aiguë du Foie. Et le grand symptôme humoral a été l'*hypoglycémie* avec acidose très prononcée chez une des victimes, la 3^e n'a pas présenté d'hypoglycémie et a bien guéri ; les

injections de sucre ont provoqué chez elle une petite glycosurie avec diurèse très importante.

On s'est en effet inspiré de cette notion d'Hypoglycémie pour la thérapeutique de l'intoxication ; et actuellement, l'administration de fortes doses de sucre permet, conjointement aux autres méthodes, d'améliorer le pronostic si justement redouté de cette affection.

Au cours de l'intoxication phosphorée où existent aussi des lésions massives du Foie à type de stéatose ou de nécrose, il n'est pas rare d'observer une chute rapide et importante du taux du sucre sanguin, après parfois, une élévation passagère au début.

A côté des intoxications, les infections aiguës graves, lésant profondément le Foie, peuvent elles aussi s'accompagner du même symptôme humoral.

La Fièvre jaune en est un exemple frappant : le glucose du sang peut s'abaisser très fortement, du 4^e au 7^e jour (L. SALLES, GOMES) et là aussi, le Foie offre l'aspect d'une profonde dégénérescence, jusqu'à n'être plus, au stade ultime, qu'une masse de graisse.

Dans la Diphthérie maligne s'accompagnant d'une hépatomégalie précoce, survenant bien avant la période de défaillance cardiaque, c'est peut-être au Foie qu'il convient de rapporter l'hypoglycémie signalée par LEREBoullet.

Les Atrophies jaunes aiguës du Foie peuvent également constituer des exemples d'Hépatites avec baisse du sucre sanguin. SHRUMPF rapporte le cas d'une

femme présentant un ictère grave 4 mois après un accouchement compliqué d'une fièvre puerpérale ayant duré huit semaines. La glycémie a atteint, au moment de la mort 0 gr. 34 par litre.

Il conclut : « Il s'agit donc d'un ictère grave, dont le substratum anatomique est une atrophie aiguë massive du Foie, au cours duquel les examens ont monté la suppression rapide des grandes fonctions hépatiques, et dont l'aspect est assez semblable à celui de l'hépatectomie expérimentale ». Une autre observation, due à LANDAU et HEJMAN cite un cas d'ictère grave dans lequel la glycémie a atteint 0 gr. 60.

Mais c'est dans les *Hépatonéphrites graves* que la clinique et le laboratoire se rapprochent le plus. Ici, l'atteinte du Foie s'accompagne de lésions rénales, mais celles-ci ne semblent pas entrer en ligne de compte dans les troubles hypoglycémiques observés.

J. VAGUE les a particulièrement étudiées dans sa thèse, tant au point de vue clinique qu'expérimental. Il provoque des hépatonéphrites typiques en utilisant l'apiol, la phalline, les sels d'urane par exemple ; régulièrement, dans les formes graves, il observe une hypoglycémie nette, dans ces cas, le Foie présente soit de la dégénérescence graisseuse, soit de l'atrophie cellulaire, soit, exceptionnellement, une nécrose totale. Son insuffisance est évidente et se traduit aussi bien que par l'Hypoglycémie parfois considérable, par la diminution et même l'absence de tolérance aux hydrates de carbone qui peuvent être rejetés en totalité par les urines ». Ces hépatonéphrites

graves s'accompagnent d'une azotémie peu élevée et d'un azote résiduel considérable ; la glycémie est très basse et sa diminution progresse jusqu'à la fin. Il en est ainsi, dit-il, « dans la Fièvre Jaune, dès le second jour des cas mortels dans l'atrophie jaune aiguë, et dans la plupart des cas des hépatonéphrites dégénératives et nécrotiques ». Il oppose ces dernières aux formes moins graves, s'accompagnant d'une hyperglycémie discrète dans lesquelles le Foie paraît *activé*, et non plus détruit ou rendu déficient par un virus pathogène.

On voit donc que l'étude serrée des observations cliniques permet de découvrir des cas où l'atteinte hépatique est pure, ou associée à celle d'un organe qui n'influe pas sur le métabolisme des sucres ; en ce cas, on retrouve non plus de l'Hyper, mais de l'Hypoglycémie.

D) Tests utilisant le Lévulose et le Galactose.

Nous avons vu, dans l'exposé précédent, et dans l'étude des tests qui interrogent la fonction glycogénique du Foie, que l'emploi, dans ce but, du glucose, permettait de formuler une objection majeure : le métabolisme de ce sucre est largement influencé par le Pancréas et l'insuline.

Aussi bien a-t-on dû, nous l'avons dit, faire appel à d'autres *hexoses* afin de pallier à cet inconvénient. On s'est adressé au *lévulose*, permettant de pratiquer

l'épreuve de la lévulosémie provoquée *et au galactose*, pour les tests de la galactosurie et de la galactosémie provoquées. Nous envisagerons maintenant ces 3 épreuves.

La Lévulosémie provoquée.

Le Lévulose ou Fructose fut peu utilisé en France jusqu'à ces dernières années, alors que la littérature de langue anglaise ou allemande abonde en publications concernant son emploi pour explorer le fonctionnement de la cellule hépatique.

Récemment cependant, RIVOIRE, GAYET, BERMOND en 1937, MOREAU en 1939, et Mme GAYET en 1940 ont apporté sur cette intéressante question d'importantes précisions.

C'est STRAUSS qui, le premier, en 1900, a préconisé ce test ; depuis ses premiers travaux, de nombreuses améliorations ont été apportées *en plusieurs étapes* :

a) tout d'abord, après ingestion de lévulose, on étudiait la lévulosurie. Devant les nombreuses objections que l'on pouvait opposer à cette façon de faire ;

b) on substitua l'étude de la glycémie après absorption du lévulose ; ceci présentait à nouveau l'inconvénient déjà cité de ne pas éliminer l'influence du facteur pancréatique.

c) enfin les tests les plus récents sont ceux qui étudient le taux du lévulose sanguin après ingestion, *la lévulosémie provoquée*.

Mais avant d'accepter ce procédé, il convient de

démontrer : primo que le Foie possède dans le métabolisme de ce sucre un rôle primordial, voire exclusif ; secundo que par contre, les facteurs extra-hépatiques ont une influence négligeable. C'est ce qu'un certain nombre d'expériences ont réussi à prouver ; toutes, d'ailleurs, s'appliquent au second hexose employé, le galactose, que nous étudierons après le lévulose.

1) LE RÔLE DU FOIE.

Deux expériences cruciales le mettent en évidence :

— a) Si l'on vide le Foie de toutes ses réserves de glycogène par une pancréatectomie, on constate que l'absorption de lévulose permet la reproduction de cette réserve, alors que l'injection de glucose reste totalement inactive. Ceci prouve donc formellement que le Foie peut fabriquer le glycogène aux dépens du lévulose.

— b) Sur un foie isolé en survie, on peut constater qu'en perfusant avec un liquide contenant du lévulose, non seulement il se forme du glycogène, mais encore qu'après la traversée hépatique le perfusat contient du glucose ; ce qui met en évidence la réalité de la 2^e phase de la fonction glycogénique du Foie.

— CORI et SHINE enfin ont montré qu'*in vitro*, en présence d'oxygène, le lévulose s'isomérise en glucose dans des languettes de Foie de rats.

— Citons également une expérience de MANN : injectant à des chiens hépatectomisés du lévulose, il ne peut maintenir leur survie pendant quelques

heures, comme lorsqu'on utilise du glucose, qu'avec des doses extrêmement élevées de lévulose ; ce qui prouve bien la nécessité de l'intervention hépatique pour que l'organisme puisse utiliser le lévulose.

Il paraît donc logique de dire que les troubles de son métabolisme traduiront nettement une lésion hépatique.

2) LES FACTEURS EXTRA-HÉPATIQUES.

Le lévulose étant, comme le galactose et le glucose absorbé par voie digestive, il convient d'envisager tous les obstacles qu'il peut rencontrer avant d'arriver au Foie.

a) *L'Estomac* : l'absorption, comme pour tous les autres sucres, y est pratiquement nulle.

b) *L'Intestin* : c'est cet organe, surtout le grêle qui assure l'assimilation du lévulose : celle-ci est terminée avant la fin de l'iléon. Quant à la vitesse d'absorption, le lévulose semble se classer après le glucose ou le galactose, quel que soit celui de ces 2 derniers sucres qui prétende à la 1^{re} place.

Lors de leurs premières expériences, MANN et BOLLMAN avaient cru à une influence importante de l'intestin sur le lévulose : il posséderait une action de transformation de ce sucre en glucose lors de son passage à travers sa paroi ; cette notion a été vivement contestée par GRIFFITHS et WATERS et par les expériences de STEINBERG : perfusant le grêle du chien avec du lévulose, il montre que celui-ci ne peut l'uti-

liser directement ; ainsi donc est éliminée une cause d'erreur intestinale.

Mais le fait essentiel, c'est l'inaction sur le métabolisme du lévulose, du Pancréas et de son hormone.

c) *Le Pancréas et l'Insuline.* — Nous avons déjà dit qu'après la pancréatectomie on constatait la disparition du glycogène hépatique ; ou si l'administration de doses importantes de glucose ne peut corriger cet effet, *l'ingestion de lévulose a pour conséquence la réapparition de la réserve glycogénique du Foie.* La production de glycogène à partir du lévulose ne nécessite donc pas la présence du Pancréas.

Ainsi tombe l'objection majeure faite à toutes les autres épreuves d'exploration de la fonction sucrée. Il en est de même lors de l'emploi du galactose. Une nouvelle preuve est fournie de la non-participation du Pancréas au métabolisme du lévulose par l'analogie des courbes de la lévulosémie, que l'organe soit ou non présent (BOLLMAN et MAGATH).

Enfin, le Pancréas, perfusé avec un liquide physiologique contenant du lévulose, n'utilise pratiquement pas ce glucide.

L'administration d'insuline ne modifie pas non plus le passage du lévulose dans l'organisme.

MOREAU, dans plusieurs cas de diabète, a observé, des courbes de lévulosémie normales.

d) *Les glandes endocrines.* — On a enfin recherché l'action, sur la lévulosémie provoquée, des diverses glandes endocrines.

Les surrénales et l'hypophyse en particulier, ont été interrogées, puisque ce sont ces glandes surtout qui influencent le métabolisme du glucose. L'action de l'adrénaline est pour ainsi dire nulle, moindre en tous les cas que sur la glycémie (WIERZUCHOWSKI).

Quant à l'Hypophysectomie, elle ne modifie pas le comportement, vis-à-vis du lévulose, des chiens à fistule porto-cave (JACOBSEN).

e) *L'action des autres tissus* a été supposée. L'on a cru tout d'abord à une influence possible des muscles striés. Ceux-ci auraient été capables de métaboliser le lévulose. Il semble en réalité que cette action soit bien peu importante, en tous les cas, incapable de fausser les résultats apportés pour l'épreuve de la lévulosémie provoquée.

f) *Celle du Rein* enfin est négligeable ; et la notion même de seuil pour le lévulose est discutée.

Ce test apparaît donc exempt de toute cause d'erreur importante.

Sa réalisation clinique est extrêmement simple :

Principe. — Après absorption de lévulose, on dose de demi-heure en demi-heure les lévulosémies successives, tant que persiste ce sucre dans le milieu sanguin. On obtient ainsi une courbe de lévulosémie.

Technique. — Le malade est absolument à jeun depuis une dizaine d'heures au moins.

Le lévulose utilisé sera :

du *lévulose pur*,
ou du *sirop de lévulose*,
ou du *miel ordinaire* (30 p. cent de lévulose).

En principe, la quantité à ingérer est de 0 gr. 50 de lévulose par kgr. corporel (ou 1 gr. de miel).

On fera aussitôt avant l'ingestion une 1^{re} prise de sang ; puis de 1/2 heure en 1/2 heure, des prises de sang successives, dans lesquelles on dosera le sucre absorbé.

Dosage. — On utilise la méthode de ROE qui est simple, spécifique, et donne des résultats constants, quelle que soit la teneur en glucose du sang apporté à l'examen. La détection du lévulose est basée d'une part sur *une coloration rouge caractéristique* qu'il détermine en présence d'acide chlorhydrique et de résorcine avec un chauffage modéré et de peu de durée ; d'autre part, sur *les différences d'intensité et de durée de ce chauffage* pour obtenir, dans les mêmes conditions, avec du glucose, une coloration à peu près semblable.

Le dosage du lévulose ainsi décelé s'effectuera par comparaison au colorimètre des colorations obtenues avec celles réalisées dans les mêmes conditions à partir de solutions de lévulose à différents titrages.

Deux cm³ de sang prélevés dans la seringue aussitôt après la ponction sont introduits dans un tube à essai contenant 14 cm³ d'eau distillée ; après quelques minutes, nécessaires pour l'hémolyse, on ajoute 2 cm³ d'une solution de soude demi-normale en pre-

nant soin d'agiter, puis 2 cm³ d'une solution de sulfate de zinc à 10 pour cent. Agiter énergiquement, puis filtrer. De chacun des filtrats obtenus au cours d'une épreuve, on prélève 4 cm³ d'une solution de résorcine (solution à 0,1 pour cent dans l'alcool à 95°) puis on ajoute 12 cm³ d'acide chlorhydrique dilué (1 volume d'eau et 5 volumes d'HCl concentré de densité 1,19).

Lorsque la teneur de l'échantillon est supposée supérieure à l'étalon le plus riche en lévulose, on ne prélève du filtrat que 1 ou 2 cm³ et on ramène à 4 cm³ en complétant avec de l'eau.

Cinq mélanges étalons sont préparés de la même manière avec des solutions titrées de lévulose ; après agitation, on plonge tous les tubes dans un bain-marie à 78°-80° et on maintient à cette température pendant 8 minutes.

Après refroidissement, on effectue les comparaisons colorimétriques en choisissant pour chaque dosage l'étalon convenable.

Résultats. — Ils seront portés sur une courbe ; en abscisse les heures de 1/2 heure en 1/2 heure ; en ordonnée le nombre de milligrammes de lévulose pour 100 cm³ de sang.

Chez le sujet normal, la lévulosémie à jeun est extrêmement faible, au-dessous de 5 mgr. pour 100 cm³. Après ingestion, la courbe ne dépasse jamais 10 à 12 mgr. Le lévulose apparaît dans le sang 20 à 30 minutes après absorption ; le maximum, le pic, est atteint après la première demi-heure ou après

1 heure, rarement au delà. Puis la décroissance apparaît et au bout de 2 heures, la courbe ne dépasse plus 5 à 6 mgr.

Pathologiquement, en cas d'insuffisance hépatique, le taux de la lévulosémie s'accroît nettement, dépasse plus ou moins 15 mgr :

a) tantôt *la maxima est atteinte rapidement : 30, 35 mgr.*, puis la baisse survient aussitôt ;

b) tantôt, c'est surtout *la durée* de la courbe qui est anormale, pouvant dépasser 3 heures et plus.

c) enfin, la courbe *peut être généralement augmentée*, tant dans sa durée que dans son taux, pouvant atteindre 60 mgr. et plus.

Tout en reconnaissant la possibilité de certains cas d'aspects paradoxaux, on peut schématiquement écrire que :

— normalement, la lévulosémie provoquée est inférieure à 15 mgr.

— entre 15 et 20 mgr., il s'agit de petites insuffisances hépatiques, très discrètes cliniquement ;

— entre 20 et 25 mgr., l'insuffisance du Foie est le plus souvent cliniquement décelable ;

— au-dessus de 35 mgr. pouvant aller jusqu'à 60 mgr. et plus, l'état hépatique est grave.

Il semble donc que ce test, réduisant au minimum l'intervention des facteurs extra-hépatiques, échappe à la critique principale que l'on a fait à l'emploi du glucose.

Il n'est cependant pas totalement exempt de points faibles :

La principale objection est la *lenteur relative de l'absorption intestinale* : chez des malades diarrhéiques à traversée digestive rapide, chez les anémiques, les hépatiques où l'absorption peut être compromise, il y a là une cause d'erreur.

Et d'autre part, quoique ce test suffisamment sensible, soit fidèle dans la majorité des cas, il existe cependant des observations assez paradoxales :

Courbes ondulantes, avec 2 pics d'hyperlévulosémie successifs.

Courbes inversées, dans lesquelles la lévulosémie à jeun représente le chiffre maximum atteint, le reste de la courbe étant progressivement décroissant.

Il n'en reste pas moins vrai que ce test représente un progrès certain, puisqu'il semble, dans l'état actuel de nos connaissances sur le métabolisme des sucres, explorer le Foie seul.

Le *Galactose*, sucre en C⁶ présente les mêmes propriétés expérimentales que le lévulose, à savoir le peu d'importance des facteurs extra-hépatiques et le rôle exclusif du Foie dans son métabolisme.

Son emploi donne lieu à l'utilisation de 2 épreuves : l'une classique, celle de la galactosurie provoquée, l'autre entièrement nouvelle, celle de la galactosémie provoquée.

La Galactosurie provoquée.

Proposée en 1906, par BAUER, elle a, après les travaux de FIESSINGER et de ses élèves, acquis en France droit de cité.

Nous y insisterons peu ; sa technique, en effet, est actuellement connue de tous.

Principe. — Le principe en est simple : après absorption d'une quantité donnée de galactose, on recherche à intervalles fixes, le passage de ce sucre dans les urines. Il convient de considérer non seulement la quantité globale de galactose éliminée en 24 heures, mais encore et surtout les concentrations de sorties, fractionnées, au cours de chaque émission d'urine (FIESSINGER, THIÉBAUT et DIERYCK). On dose les corps réducteurs de l'urine à la liqueur de FEHLING et on les exprime en galactose : l'expérimentation en effet, qu'après ingestion de ce sucre, ces corps réducteurs sont toujours du galactose (sauf en cas de diabète surajouté).

Technique. — Le sujet absorbe 40 gr. de galactose dissous dans 200 cm³ d'eau ; il a vidé auparavant sa vessie ; on recueille les urines de 24 heures en quatre échantillons : les deux premières heures, puis les deux suivantes, puis les 6 qui suivent, puis le reste des 24 heures. On recherche le taux du galactose que contiennent les diverses fractions d'urine.

Résultats. — Les chiffres, chez le sujet normal sont les suivants :

moins de 6 % dans la 1^{re} miction.

moins de 1 ‰ dans la 2^e,

rien dans les suivantes.

Pathologiquement dans les Hépatites aiguës la 1^{re} miction peu contenir de 10 dans les cas légers, à 50, 70 ‰ même dans les cas graves ; élevé encore dans la 2^e, le pourcentage diminue bientôt et la 4^e émission d'urine est normale. *Dans les hépatites chroniques*, les premières concentrations sont moins élevées, mais la baisse du taux du galactose est moins rapide ; il se produit une élimination en échelons qui dure toute la journée. Par exemple :

8 à 15 ‰ dans la 1^{re} miction,

6 à 8 dans la 2^e,

4 à 5 dans la 3^e,

1 à 2 dans la dernière.

Malgré cependant les nombreux avantages de cette méthode et sa simplicité d'application, de nombreuses critiques se sont élevées contre elle. La principale est que de l'aveu même de ses protagonistes, l'on peut obtenir des *résultats paradoxalement discordants* : c'est ainsi que l'on rencontre des concentrations subnormales à des périodes avancées des cirrhoses et des ictères graves.

CHIRAY, ALBOT et DIERYCK signalent de nombreuses anomalies. Il est possible d'obtenir « non pas sans doute des concentrations galactosuriques fractionnées absolument normales, mais une notable dispropor-

tion entre l'importance des lésions et les troubles de concentrations galactosuriques observées. Malgré la gravité des signes cliniques, les épreuves peuvent en effet, donner un chiffre de concentrations galactosuriques qui restent peu éloignées de la normale ».

Des causes d'erreur entrent encore un jeu :

1^o il convient d'avoir un galactose extrêmement pur ;

2^o Les résultats sont assez nettement différents selon que le malade est couché ou debout, selon l'heure des repas, ce qui nécessite donc une technique parfaite ;

3^o l'influence de certaines glandes endocrines paraît exister, plus nette qu'avec le lévulose, l'*hyperthyroïdie* par exemple, influence nettement le métabolisme de ce sucre, et l'élimination du galactose paraît chez ces malades, exagérée ;

4^o La quantité d'eau ingérée semble avoir son importance, et cette épreuve met en jeu le comportement du Foie vis-à-vis de l'eau (MEERSSEMAN) ; or le métabolisme de celle-ci, est on le sait, bien souvent troublé chez les insuffisants hépatiques (opiurie) ;

5^o Enfin, des troubles de l'élimination rénale peuvent encore s'observer ; puisque l'on effectue des dosages urinaires, on conçoit qu'un défaut de la perméabilité rénale puisse faire entrer dans l'épreuve une cause d'erreur.

A ces deux dernières objections, l'on peut répondre qu'il vaudrait mieux alors mesurer la *galactosémie*. Jusqu'à ces derniers mois, la chose n'était pratique-

ment pas réalisable en raison des difficultés techniques que soulevait ce dosage.

Mais tout récemment, RIVOIRE a apporté un procédé très simple permettant de réaliser cette épreuve.

La Galactosémie provoquée.

Technique. — On donne au malade à jeun 0 gr. 66 de galactose par kgr. corporel, dissous dans autant de fois 10 cm³ qu'il y a de grammes de galactose ; par exemple, à un malade de 60 kgr. on fera ingérer 40 gr. de galactose dissous dans 400 cm³ d'eau.

Une heure après ingestion, on prélève 5 à 10 cm³ de sang dans un tube oxalaté ; on dosera de suite ou après deux heures de glacière.

Dosage. — Il utilise la technique de SOMOGYI, modifiée par RAYMOND et BLANCO, qui élimine le glucose du sang par fermentation ; un dosage des glucides totaux effectué après cette fermentation donnera le taux des sucres non fermentescibles du sang, c'est-à-dire ici du galactose.

a) *Préparation de la Levure.* — Dans un tube à centrifuger de 50 cm³ on introduit 5 gr. de levure de boulanger fraîche, puis 40 cm³ d'eau distillée ; on malaxe et secoue jusqu'à obtention d'une suspension homogène ; on centrifuge ensuite trois ou quatre minutes, puis on verse le liquide surnageant ; on remplit à nouveau avec de l'eau distillée, on remet la levure en suspension, puis on centrifuge à nouveau ;

ce lavage est répété six à sept fois. On ajoute alors 16 cm³ d'eau distillée afin d'avoir une suspension de levure à 20 pour cent et on conserve en glacière.

b) *Dosage proprement dit.* — Le sang oxalaté est centrifugé et on prélève avec une pipette bien sèche 1 cm³ de plasma ; on le verse dans un tube à essai bien sec, et on ajoute 6 cm³ de la suspension de levure. Agiter et laisser agir cinq à dix minutes, en remuant plusieurs fois ; on défèque ensuite en ajoutant successivement 1 cm³ 5 de solution à 10 % de tungstate de soude et 1 cm³ 5 d'acide sulfurique 2/3 N ; on agite et on filtre ; 2 cm³ de filtrat clair sont placés dans un tube à essai et on ajoute 2 cm³ de la solution cupro-alcaline utilisée pour le dosage de la glycémie par la méthode de FOLLIN-WU.

Pendant ce temps, on a préparé plusieurs témoins à partir d'une solution de galactose pur : par exemple, 3 témoins correspondant à des teneurs respectives en galactose de 0 gr. 25, 0 gr. 50 et 0 gr. 75 par litre, en mettant dans 3 tubes 0 cm³ 5, 1 cm³ et 1 cm³ 5 de solution à 1 pour 10.000 et en complétant à 2 cm³ avec de l'eau distillée ; on ajoute ensuite dans chacun des tubes 2 cm³ de liqueur cupro-alcaline.

Les tubes témoins et les tubes contenant le filtrat sanguin sont portés au bain-marie bouillant et retirés après 7 minutes exactement ; ils sont ensuite refroidis dans l'eau courante et on ajoute dans chaque tube 2 cm³ de solution phospho-molybdo-tungstique de FOLLIN-WU ; une coloration bleue apparaît d'intensité

très différente selon les cas ; on lit au colorimètre, en comparant le filtrat sanguin avec le tube témoin dont la couleur est la plus voisine, avec ou sans dilution suivant l'intensité du bleu ; un calcul simple donnera la teneur du sang en galactose.

Comme on le voit, ce dosage est extrêmement simple.

Résultats. — Chez les sujets normaux, le taux du galactose plasmatique, 1 heure après ingestion, est bas et constant : le pic de la galactosémie est aux environs de 15 cgr. par litre, souvent moins d'ailleurs.

Dans l'hyperthyroïdie : c'est pour la déceler et la mesurer que ce test a été proposé par RIVOIRE ; on observe en effet, dans ce cas, une ascension considérable de la galactosémie. Presque toujours elle est supérieure à 50 cgr., peut atteindre 1 gr., et même dépasser ce chiffre dans les cas intenses. Entre 25 et 40 cgr., prennent place les hyperthyroïdies légères.

Chez les insuffisants hépatiques, à condition peut-être de modifier légèrement l'épreuve, en dosant la galactosémie 1 heure, 1 h. 30 et 2 heures après l'ingestion, on constate également des résultats très intéressants : les mêmes chiffres que précédemment peuvent s'observer ; le pic est souvent plus tardif : 1 h. 30, la chute du galactose plus lente : 2 heures. La seule difficulté, lorsqu'on obtient des résultats de 25 à 40 cgr. est de différencier une insuffisance hépatique discrète d'une hyperthyroïdie légère.

L'hyperglycémie n'offre pas une contre-indication puisque

dans la règle, le test est absolument normal chez les diabétiques.

Enfin, l'intérêt de l'emploi du galactose au lieu du lévulose semble probable : *il échappe entre autres, au facteur intestinal*, puisqu'absorbé beaucoup plus vite que le lévulose.

Mais cette épreuve est encore d'importation très récente, et seuls des travaux ultérieurs permettront d'en confirmer la valeur.

CHAPITRE II

Les Tests d'exploration de la fonction biliaire.

A côté de la fonction glycogénique, la fonction biliaire est peut-être la plus importante. De nombreux tests cliniques et de laboratoire ont été proposés afin de l'explorer.

Tout d'abord, nous rappellerons les principaux d'entre eux, nous réservant de revenir, dans la seconde partie de ce chapitre, sur les critiques que l'on est en droit de leur adresser.

A) Les différents Tests.

Tous, ils portent sur l'étude de l'un des trois composants de la bile : les pigments, les sels, le cholestérol.

1° Les pigments sont représentés par la *bilirubine*, la *biliverdine*, celle-ci n'étant qu'un produit d'oxydation de la précédente, et l'*urobiline* résultant de l'hydratation de la bilirubine selon le schéma : Bilirubine + $H^2O + H^2 \rightarrow$ Hydrobilirubine ;

2° Les sels sont formés de 2 éléments : un acide,

l'acide cholalique ; 2 amino-acides, le *glycocholle* et la *taurine* ; ce sont donc des *glycocholates* et des *taurocholates* ;

3° Le *cholestérol* enfin, lipoïde de métabolisme complexe, nous le verrons.

Chacun de ces éléments pourront être utilisés pour explorer la fonction biliaire :

dans les selles,
dans la bile,
dans les urines,
dans le sang.

I. — Etude des selles.

a) *Les Pigments* s'y recherchent macroscopiquement et surtout par 2 réactions classiques : celle de *Grimbert* qui met en évidence le stercobilinogène produit de réduction incolore de la stercobiline et celle de *Gmelin* qui décèle la présence de la bilirubine. On a même proposé le dosage quantitatif. Mais en réalité, on connaît mal l'évolution des pigments biliaires dans les fèces ; une partie d'entre eux, probablement, est détruite ; si bien que cette méthode manque par trop de précision pour être pratiquement intéressante.

b) *Les Sels* : ils sont comme nous le verrons en principe réabsorbés au niveau de la muqueuse de l'intestin ; ce n'est que dans certaines selles pathologiques, lorsqu'existe un défaut d'absorption intestinale que l'on pourrait les y trouver.

Indirectement, l'épreuve des hémococonies de LEMIERRE et BRÛLÉ, lorsqu'elle est positive, traduit le passage normal des sels biliaires dans l'intestin, puisque, sans leur présence, les graisses ne peuvent être qu'imparfaitement absorbées. Mais il ne s'agit là, que d'un test purement qualitatif.

L'on voit donc que l'examen des selles est peu fertile en renseignements ; il n'est susceptible que d'apporter une notion de présence, d'absence, ou d'excès.

II. — Etude de la Bile.

Grâce à la sonde d'EINHORN, le tubage permet de se procurer de la bile lors de son arrivée dans l'intestin, et l'épreuve de MELTZER-LYON de distinguer une bile A, cholédocienne — une bile B, vésiculaire — une bile C, hépatique.

— a) *Les Pigments* peuvent y être dosés par les différents procédés habituels, mais quelle que soit la méthode employée, on ne peut manquer d'être frappé par les *extrêmes divergences des résultats* selon les différents auteurs.

CHIRAY trouve dans la Bile A des chiffres de bilirubine variant de 0 gr. 60 à 0 gr. 12 par litre.

CASTEX et LOPEZ GARCIA donnent 0 gr. 015 à 0 gr. 250.

Quant à l'urobiline, si elle existe dans la Bile, c'est en quantité minime. Son dosage très difficile, n'est pas employé.

— b) *Les sels* sont recherchés par la réaction de PETTENKOFFER, ou par une méthode mesurant les dif-

férences de tension superficielle présentées par un liquide donné, selon la quantité de sels biliaires qu'il renferme.

POUR CHABROL, BÉNARD et GAMBILLARD, les résultats oscillent entre 8 et 10 gr. par litre.

CHIRAY et ses collaborateurs trouvent :

pour la Bile A : 3 à 4 gr.

pour la Bile B : 8 à 12 gr.

pour la Bile C : 1 gr. 50 à 2 gr. 50.

— c) *Le Cholestérol* : est dosé par la méthode de GRIGAUT. Pour ce corps, les résultats divergent moins nettement : CHABROL donne un chiffre moyen de 0 gr, 60 par litre.

CHIRAY :

0 gr. 20 à 0 gr. 70 pour la bile A.

1 gr. à 1 gr. 50 pour la bile B.

0 gr. 10 à 0 gr. 50 pour la bile C.

On voit donc qu'il est difficile d'établir un test intéressant, basé sur l'étude de la bile retirée par tubage, puisque la quantité exacte de ses constituants n'est pas fixe : il est à remarquer qu'il n'est pas difficile d'expliquer ce fait : *le tubage retire non pas de la bile pure, mais un mélange*, en proportions variables, de liquides divers : bile, salive, sucs gastrique, duodénal et pancréatique.

Dans l'insuffisance hépatique, les données fournies par l'étude de la bile paraissent donc ne pas devoir être retenues.

III. — Etude des urines.

— a) *pigments vrais* : ils sont faciles à caractériser par la réaction de Gmelin ou celle de Grimberty.

— b) *urobiline et urobilinogène* : ce sont des pigments que l'on trouve normalement dans l'urine ; l'urobiline est décelée par sa fluorescence en présence de certains corps. Son dosage est difficile ; le chiffre moyen serait de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 par litre (HERZFELD et HÆMMERLI) ; au-dessous de 0 gr. 60 (GOIFFON) de 0 mgr. 50 à 2 mgr. (WATON).

Ici encore, on rencontre de nombreuses divergences.

— c) *les sels* : sont aisément décelés par les réactions de Pettenkofer ou de Hay.

Telles sont les données apportées par l'étude des urines. Si l'on veut bien se souvenir que la bilirubinurie n'est que le reflet de la bilirubinémie, que l'élimination de l'urobiline, très variable selon les heures de la journée, apporte peu de renseignements, on admettra facilement que l'étude de la fonction biliaire la plus précise est faite par celle du Sérum sanguin.

IV. — Etude du Sérum sanguin.

a) PIGMENTS-BILIRUBINÉMIE.

C'est pour FIESSINGER le test d'exploration *le plus sûr et le plus commode* de la fonction biliaire que celui qui mesure la Bilirubinémie.

On utilise actuellement dans ce but :

- la méthode directe de Meulengracht et ses dérivés,
- la méthode au diazonium de Hijmans van den Bergh et ses dérivés,
- les méthodes photométriques,
- les méthodes de surmenage très accessoirement.

Nous les envisagerons successivement, nous réservant de conclure, avant la critique générale des tests d'exploration de la fonction biliaire, à la valeur respective des différentes épreuves proposées.

1. Méthodes directes. — Elles reposent sur un principe qui, physiologiquement d'ailleurs, est faux : à savoir que la *coloration jaune du sérum est due seulement à la Bilirubine qu'il contient*. Il suffit par conséquent de comparer la teinte jaune du sérum à un échantillon donné.

MEULENGRACHT utilise une solution de bichromate de potasse.

FIESSINGER calcule « *l'indice biliaire du plasma* » (I. B. P.) en utilisant le plasma du sang oxalaté qu'il compare à un étalon coloré ; il apporte les résultats suivants :

- chez l'homme sain, l'I. B. P. oscille entre 1,6 et 1,8,
- lorsqu'il existe un ictère cliniquement apparent, les chiffres trouvés varient de 5 à 6,

— les résultats compris entre 1,8 et 5 répondent donc à tous les cas d'ictères latents.

2. Méthodes au diazonium. — a) *Technique de H. van den Bergh.*

Principe : elle utilise le *diazo réactif* d'EHRlich, qui donne une coloration rouge en milieu neutre, bleu violet en milieu acide ; on l'obtient par le mélange extemporané d'une solution chlorhydrique d'acide sulfurique, et d'une solution aqueuse de nitrite de soude ; on compare alors la teinte obtenue à un échantillon colorimétrique composé d'une solution à 2% dans l'eau distillée de sulfate de cobalt déshydraté.

Technique : la réaction peut et doit être effectuée qualitativement d'une part, quantitativement d'autre part.

Réaction qualitative. — A 1 cm³ de sérum on ajoute 1 cm³ d'eau distillée, on répartit en deux parties égales, dans 2 tubes ; dans l'un d'eux, on ajoute un quart de cm³ de réactif et on compare avec le tube témoin ; la réaction peut être prompte, retardée, très retardée, ou ne se réaliser même qu'incomplètement et en deux temps.

En tout cas, à partir du moment où l'on a mis le réactif, on compte 40 secondes. Si le chargement de couleur s'est produit avant, on dosera par la méthode directe ; sinon, par le procédé indirect.

Réaction quantitative (dosage proprement dit). — On distingue 2 types de réaction.

— réaction directe : à 1 cm³ de sérum, on ajoute :
1 demi cm³ de réactif,
puis 2 cm³, 90 d'alcool à 90°,
puis 1 cm³ de solution aqueuse de sulfate d'am-
moniaque saturée.

On centrifuge, et on fait la lecture colorimétrique.

Réaction indirecte. — A 1 cm³ de sérum, on ajoute
2 cm³ d'alcool à 90° ; il se produit un pré-
cipité ; on centrifuge et à la pipette on pré-
lève 1 cm³ du sérum surnageant. On y
ajoute alors : 1 quart de cm³ de réactif, puis
1 demi cm³ d'alcool ; on fait la lecture après
3 minutes.

Résultats. — Les résultats sont comptés en *unités* ;
l'unité van den Bergh est mesurée par la valeur de
l'échantillon colorimétrique de cobalt qui correspond
à une solution de bilirubine à 1 pour 200.000.

La bilirubinémie normale est, selon les auteurs, de
valeur différente ; certains prétendent que la réaction
peut faire défaut ; d'autres, que ne doivent être consi-
dérées comme anormales que les bilirubinémies dé-
passant l'unité ; pour FRIESSINGER, il y a anomalie dès
que le chiffre de 0,6 est atteint ; les résultats peuvent
être exprimés en chiffres ou en unités van den Bergh ;
sachant qu'une de celles-ci correspond à peu près à
5 mgr. par litre, on peut déduire que la *bilirubinémie*
normale est de 3 à 4 mgr. par litre.

b) DIAZORÉACTION LIMITE
DE CHABROL, CHARRONNAT ET BUSSON.

C'est une variante de la réaction précédente, destinée à éviter les erreurs dues au dosage colorimétrique, et celles provenant de la précipitation par l'alcool qui entraîne une partie du pigment ; on met le réactif en contact avec des dilutions de sérum de plus en plus étendues, et on cherche la limite de perception de la réaction, les auteurs ont fixé celle-ci à une teinte correspondant à 2 mgr. par litre. Elle donne des chiffres beaucoup plus élevés, atteignant 8 à 12 mgr. par litre.

3. Méthodes photométriques. — De nombreux procédés font appel au photomètre afin d'éviter l'emploi d'étalons, source d'erreur évidente (FIESSINGER et ses collaborateurs) les résultats sont également de 8 à 12 mgr. par litre.

4. Méthodes de surmenage. — Nous ne ferons que les citer, car elles sont presque inutilisées en France ; leur principe est de doser les pigments après avoir surmené le Foie ; pour ce faire, on peut utiliser le glucose (ARNOLDI) ou la bilirubine (VON BERGMANN) ; on injecte celle-ci dans les veines, et l'on observe son élimination. Ces méthodes donnent peu de résultats instructifs sauf, en cas d'insuffisance hépatique accentuée.

*
* *

Tels sont, dans le sang, les procédés de dosage des pigments. Nous allons voir maintenant ceux qui cherchent à doser l'urobiline, les sels biliaires, le cholestérol.

b) *L'Urobiline.* — Ne peut être mise en évidence dans le sang que si son taux physiologique est fortement dépassé; de peu d'intérêt pratique, cette méthode n'est pour ainsi dire jamais employée.

c) *Les Sels biliaires.* — 1) On utilise la *Réaction Phosphovanillique* de CHABROL, CHARRONNAT et COTTET. Elle est basée sur le principe suivant : les sels biliaires fournissent au contact successif d'un acide concentré (acide phosphorique) et d'un aldéhyde (aldéhyde vanillique) une réaction colorée pratiquement spécifique; elle permet ainsi de les doser par colorimétrie ou, méthode plus sensible, par détermination d'un anneau limite.

On peut ainsi mettre en évidence 1 millièrme de milligramme d'acide cholalique par cm^3 , c'est dire sa sensibilité; elle décèle dans le sérum la présence des sels, même si leur concentration est inférieure à 4 mgr. par litre; chez le sujet normal cette réaction est négative (la cholémie salive physiologique est donc inférieure à 4 mgr.).

Pathologiquement, le résultats sont les suivants :

— dans les états infectieux, accompagnés d'une atteinte hépatique, 20 à 40 mgr.,

— dans les cirrhoses, la réaction est négative, où les chiffres obtenus varient de 5 à 50 mgr.,

— dans les cancers pancréatiques, les ictères catarrhaux francs, les chiffres atteignent leur maximum : 100 à 160 mgr.,

— par contre, les hépatites infectieuses, la spirochétose ictéro-hémorragique, les ictères streptococciques fournissent des taux peu élevés : 20 à 50 mgr. par litre.

On voit donc qu'il n'y a *aucun parallélisme* entre les résultats obtenus et le degré de l'insuffisance hépatique.

2) CHABROL et MAXIMIN ont proposé une *épreuve de surmenage* : on injecte intraveineux, 2 à 3 gr. de sels biliaires ; l'élimination serait chez les malades à Foie déficient, plus lente que chez les sujets normaux. Ce test présente le gros inconvénient d'être difficile à employer : il est en effet souvent mal supporté ayant pour conséquence l'apparition de fièvre accompagnée de frissons et de sueurs.

d) *Le cholestérol*, enfin, est dosé par la méthode de GRIGAUT. La réaction de LIEBERMANN, caractéristique du cholestérol, est effectuée d'une part, sur un extrait éthéro-chloroformique du sérum obtenu en milieu alcalin, d'autre part, sur une solution titrée de cholestérol ; les colorations sont comparées au colorimètre.

On dose ainsi le *cholestérol total*, c'est-à-dire sous ses 2 formes, libre et estérifié. Le chiffre normal est

de 1 gr. 65 environ par litre de sang, se décomposant en :

cholestérol libre : 0 gr. 40,

cholestérol estérifié : 1 gr. 35.

Le rapport esters du cholestérol, cholestérol total a également été étudié : il a une valeur moyenne de 0,60 ; il s'abaisserait dans les ictères graves et les cirrhoses à la période terminale.

* * *

Telles sont dans le sang, les méthodes employées en vue de l'exploration de la fonction biliaire et leurs résultats.

Schématiquement, *les épreuves apportent les résultats suivants au cours de la déficience du Foie :*

— *Dans les Hépatites aiguës ou chroniques*, un pronostic fâcheux doit être porté si le cholestérol et les sels ne dépassent pas leur taux habituel.

— *Dans les cirrhoses sans ictère*, une cholestérolémie élevée, atteignant ou dépassant 2 gr. est un facteur de bon augure (CHABROL, SALLET, FIESSINGER).

— *Dans les ictères par rétention*, la bilirubinémie, le taux des sels biliaires, celui du cholestérol s'élèvent.

— *Dans tous les cas enfin*, la baisse du rapport esters du cholestérol, cholestérol total revêt une signification fâcheuse.

V. — Choix de la Méthode à adopter.

Nous avons ainsi passé en revue les différentes méthodes proposées pour l'exploration de la fonction biliaire.

A leur étude, *les conclusions suivantes peuvent être données.*

a) De l'avis de tous les auteurs, *ce sont les méthodes portant sur l'exploration sanguine qui sont préférables* : en effet, les recherches effectuées sur les matières sont imprécises : le tubage, souvent mal accepté, est sujet à erreur étant donné la variabilité du liquide recueilli ; dans l'urine, le dosage de l'urobiline — le plus intéressant — est d'une technique délicate.

b) l'exploration sanguine retenue, *c'est à l'étude de la bilirubine* que l'on devra s'adresser de préférence, méthode la plus sensible et la plus précise. Ce choix présente cependant un inconvénient : celui de ne doser que les pigments et les sels ; or, il existe des ictères dissociés, avec rétention isolée des sels : certes, ceux-ci sont rares ; leur existence cependant est indiscutable.

Signalons également que la cholémie subit encore certaines influences : le repos abaisse sa valeur, le travail l'élève ; le régime carné a pour conséquence une cholémie un peu supérieure à celle du régime végétarien ou lacté ; le contraire s'observe chez les sujets constipés ; enfin, elle est plus élevée en période digestive et le matin à jeun surtout ; elle ne constitue

donc pas un reflet parfaitement fidèle du degré de la déficience du Foie.

c) *La bilirubinémie adoptée, quel sera le test à choisir pour la doser ?*

La méthode directe (I. B. P.) exprime par un chiffre l'intensité de la coloration jaune du sérum ; or, celle-ci peut être due à bien des produits autres que la bilirubine ; pigments alimentaires principalement (carotène xanthophylle) que l'on trouve dans le jaune d'œuf, les carottes, les oranges.

BERNHEIM, après un repas de carottes a vu la valeur de l'I. B. P. augmenter considérablement ; si, en général, l'indice regagne rapidement son taux initial, il est des sujets chez lesquels la modification peut persister longtemps : diabétiques, obèses, pléthoriques, tuberculeux, sujets dont le métabolisme des pigments d'origine végétale est perturbé ; le fait a donc son importance.

Les méthodes du diazonium (H. van den BERGH ou ses variantes) paraissent constituer le procédé le meilleur : elles donnent des renseignements qualitatifs et quantitatifs. Elles sont précises et sensibles. Un inconvénient cependant, que corrige d'ailleurs la réaction de CHABROL, CHARRONNAT et BUSSON : la difficulté d'apprécier les teintes légères que l'on rencontre dans les cholémies discrètes.

B) Critique des Tests explorant la Fonction biliaire.

En réalité, ces épreuves permettent toutes de formuler un reproche comparable à celui que nous avons exprimé lors de l'étude de la fonction glycogénique du Foie. Nous allons voir, en effet, que *la cellule hépatique noble n'a qu'une part restreinte dans le métabolisme des pigments, des sels, du cholestérol*. C'est dire combien, dans l'Insuffisance hépatique, l'emploi de ces tests est sujet à discussion.

Nous allons étudier les métabolismes des différents composants de la Bile, en nous tournant surtout vers l'angle hépatique de la question.

I) Métabolisme de la Bilirubine.

Elle se forme au dépens de l'hémoglobine ; réaction qui s'effectue en 2 temps : hémoglobine $\rightarrow$ globine + hématine ; puis hématine + 2 H₂O $\rightarrow$ Bilirubine + fer.

Le lien de cette transformation est des plus discuté ; la part qu'y prend la cellule hépatique semble relativement restreinte. — Tout d'abord un premier fait est certain : l'existence incontestable d'une formation extra-hépatique de la bilirubine : le liquide céphalo-rachidien des hémorragies méningées (FROIN) l'hémothorax (GUILLAIN et TROISIER) les ecchymoses (NEUMANN), la Rate — ictère hémolytique disparaissant après splénectomie.

tomie — en sont des exemples frappants ; — d'autre part, après hépatectomie, MANN, BOLLMAN et MAGATH ont constaté l'apparition d'un ictère avec Bilirubinurie et Bilirubinémie plus ou moins élevée.

De ces 2 faits, une conclusion logique se dégage : *Le Foie n'est en rien indispensable à la formation du pigment biliaire.* C'est la Rate, ou plus exactement le *Système réticulo endothélial*, cellules Kupffériennes du Foie y compris, qui serait le principal agent de sa formation. Il faut remarquer, d'ailleurs, que chez le chien hépatectomisé, et secondairement privé de Rate, l'ictère peut apparaître encore, mais beaucoup plus léger.

Ceci, selon MANN et ses collaborateurs, serait dû à une formation du pigment ayant pour siège la moëlle osseuse.

Il paraît donc peu logique de laisser au Foie un rôle dans la genèse de la biliurbine, d'admettre une formation mixte, splénique dans l'ictère hémolytique, hépatique en physiologie normale.

Au total, le rôle du Foie, ou plus exactement de la cellule hépatique noble, paraît bien discutable ; *si le Foie participe à la formation de la Bilirubine, c'est par les éléments réticulo-endothéliaux qu'il renferme, c'est-à-dire par les cellules de Küppfer.*

Cependant, la question est venue se compliquer du fait de la description de 2 bilirubines :

Les 2 bilirubines. — Cette notion est due à H. V. D. BERGH : en faisant en effet agir sur le sérum le diazo-réactif, la réaction peut se produire, nous l'avons vu,

soit *directement*, d'emblée — *bilirubine directe* — soit au contraire *indirectement*, après seulement l'adjonction d'alcool — *bilirubine indirecte*, dissimulée —.

Ces 2 bilirubines seraient différentes chimiquement ; elles auraient enfin une *origine* distincte : seule la bilirubine hépatique serait directe, toutes les autres seraient indirectes. Le passage au travers du Foie aurait pour conséquence la transformation en pigment direct ; inversement, la stagnation dans les tissus de la bilirubine directe entraînerait sa conversion en indirecte. Il y aurait donc une bilirubine franche, d'origine hépatique, une bilirubine dissimulée, d'origine variable.

Physiologiquement, on trouverait dans le sang de la bilirubine indirecte d'origine extra-hépatique en faible quantité ; dans la bile du pigment direct, et une petite quantité d'indirect ; le premier, fabriqué par la cellule hépatique, directement ou aux dépens de la bilirubine sanguine ; le second fabriqué par le Foie, ou bien provenant des tissus et que le Foie aurait laissé inchangé.

Pathologiquement, ce cycle peut être troublé ; la bile peut refluer dans le sang, le taux de la cholémie monter. On pourra alors trouver les 2 pigments : direct, venant du Foie et reflué, indirect déjà préexistant. On conçoit l'intérêt qu'il y aurait à connaître les proportions respectives des 2 variétés de bilirubine ; on a essayé et réussi le dosage séparé des 2 pigments (V. FUENTES) et étudié le rapport bilirubine directe-bilirubine indirecte.

Il s'agit là d'une théorie extrêmement séduisante, mais ce n'est là qu'une hypothèse : la certitude est faite qu'il existe 2 sortes de bilirubine ; affirmer par contre leur origine différente n'a jamais pu être encore démontré.

II. — Métabolisme de l'Urobiline.

Elle se forme par hydratation de la bilirubine :

Bilirubine + H²O + H² → Hydrobilirubine. Son lieu de formation est encore discuté.

HAYEM disait le *Foie*, théorie par tous aujourd'hui abandonnée.

GILBERT et HERSCHER croyaient à une élaboration *rénale*.

APELLO, à une origine *sanguine*.

BRULÉ pense, lui, à une formation *histiogène* : l'urobiline, dit-il, prend naissance dans tous les tissus aux dépens de la bilirubine circulante ; elle n'est qu'un témoignage de la cholémie ; mais son seuil rénal est plus bas que celui de la bilirubine. Aussi est-elle plus facilement éliminée qu'elle ; et c'est elle seule que l'on retrouve dans l'urine quand la cholémie est minime : cette dernière vient-elle à s'accroître ? le seuil est dépassé et la bilirubinurie se surajoute à l'urobilinurie ; la cholémie monte-t-elle encore, les tissus perdent leur pouvoir de transformation de la bilirubine en urobiline, et seul persiste la bilirubinurie.

Enfin, actuellement, après LABBÉ et CARRIÉ, de plus

en plus on pense assigner à l'urobiline *une formation intestinale*.

En tous les cas, l'accord est parfait : *ce n'est pas le Foie qui l'élabore*.

Une fois formée, que va devenir cette urobiline ? Ici le métabolisme en devient moins bien connu : une grande partie serait rejetée par les fèces, ce qui resterait serait conduit au Foie par la Veine Porte, dans une proportion exacte d'ailleurs ignorée. Arrivée dans la glande hépatique, une partie seulement de l'urobiline serait détruite ; une autre éliminée par la Bile, une autre enfin excrétée par le Rein.

On voit l'extrême complicité des processus et la difficulté qu'il y a à juger l'état fonctionnel du Foie sur le dosage de l'urobiline ; et en admettant même un rôle prépondérant de la cellule hépatique, l'étude de l'élimination horaire de l'urobiline a montré à DUSSAULT, à GRIM, à ROYER, une excrétion très irrégulière.

Il existe également en clinique de grandes variations selon les individus ; ainsi, l'urobilinurie peut manquer totalement chez des insuffisants hépatiques notoires, avérés, alors que d'autres, identiques, la présente nettement.

L'on arrive donc à cette conclusion, que l'urobilinurie est fonction d'un grand nombre de facteurs, dont trop nombreuses encore sont les inconnues, pour que l'on puisse donner aux notions qu'elle apporte la valeur d'un test précis d'insuffisance hépatique.

III. — Métabolisme des sels.

Leur cycle dans l'organisme est également complexe. Ils se forment classiquement dans le Foie ; la preuve en est donnée par une expérience classique : *in vitro*, le mélange :

hémoglobine, glycogène, tissu hépatique, donne des sels biliaires.

BRULÉ cependant soutient qu'ils se forment dans le sang.

SHIFF pense que *ce sont toujours les mêmes sels qui circulent* ; ils passent dans le Foie, vont à l'Intestin, reviennent au Foie par le système porte, créant ainsi un cycle entéro-hépatique ; un trouble portant sur un point du circuit peut donc le modifier totalement, défaut d'absorption intestinale entre autres.

En tous les cas, le cycle n'est pas purement hépatosanguin.

Enfin, certains auteurs ont soutenu la transformation au niveau du Foie de la cholestérine en sels biliaires (KABAYASHI).

Ce fait semble assez discutable, car en pathologie, les variations des sels et du cholestérol se font toujours parallèlement et non inversement, ce qui devrait être si l'on admet la proposition précédente.

IV. — Métabolisme du Cholestérol.

Ce corps présente également un métabolisme complexe, dans lequel le Foie semble jouer, comme pour les sels biliaires, un rôle assez effacé.

Le cholestérol tire son origine des apports alimentaires et d'une formation organique à partir des graisses. C'est à la *Surrénale* et à l'*Ovaire* qu'on donne actuellement la première place dans le mécanisme de sa formation ; plus accessoirement, au pancréas, au poumon, au thymus.

Le rôle important qu'on avait tout d'abord attribué au Foie lui est maintenant retiré ; si d'ailleurs l'on compare le taux de la cholestérine dans le sang — 1 gr. 80 — et dans la bile — 0 gr. 40 — par litre, l'on n'est pas orienté vers une formation hépatique. Cependant le Foie aurait pour certains auteurs une action de transformation du cholestérol en une autre substance, l'acide cholalique.

Il n'en reste pas moins vrai que ce n'est encore pas par l'étude de la cholestérolémie que l'on pourra juger du degré de l'Insuffisance hépatique.

C) Conclusions.

Ainsi donc, après avoir étudié les principales épreuves proposées pour interroger la fonction biliaire, nous avons conclu tout d'abord que c'était surtout à l'exploration sanguine qu'il fallait s'adresser, au dosage de la bilirubine du sérum en particulier.

Et cependant, nous avons montré que le rôle de la Cellule hépatique dans son métabolisme — comme d'ailleurs dans celui des sels et du cholestérol — était des plus restreints ; et qu'en mesurant la bilirubinémie, c'était surtout le système réticulo endothélial que l'on interrogeait.

Faire alors de cette épreuve un test de déficience du Foie est en contradiction formelle avec l'expérimentation.

Dans l'Insuffisance hépatique, *ce n'est pas par l'exploration de la fonction biliaire que l'on aura une mesure exacte de la déchéance du parenchyme.*

CHAPITRE III

Les Tests d'exploration de la Fonction chromagogue

Le Foie joue dans la défense de l'organisme, un rôle de premier plan ; il est, on le sait, situé sur le chemin de tous les produits du métabolisme alimentaire : la Veine Porte les lui conduit. Et parmi ces éléments assimilés, d'origine exogène, le Foie doit choisir ceux qui peuvent être nuisibles à l'organisme, les arrêter, les transformer, les rejeter enfin.

L'expérimentation a d'ailleurs bien montré qu'injecté par la Veine Porte, un poison est moins nocif qu'introduit directement dans une veine périphérique ; la dose nécessaire pour entraîner la mort est dans le premier cas plus élevée que dans le second.

Par ailleurs, le pouvoir défensif s'exerce aussi, à un moindre degré, sur le sang de la grande circulation, puisque le Foie reçoit également celui-ci.

Cette *fonction d'arrêt et d'élimination* revêt on le voit, une grande importance. On a de nombreuses fois tenté de l'explorer. De multiples produits ont tour à tour été envisagés :

Le Salicylate de Soude,
Le Bleu de Méthylène,
L'Indigo Carmin,
Le Rouge Congo,
L'Azorubine.

Certains sels enfin de la Phtaléine du Phénol. Et c'est actuellement au *Rose Bengale* que l'on s'adresse pour explorer cette fonction du Foie : fonction d'arrêt et d'élimination des colorants.

A) L'Épreuve du Rose Bengale.

Proposé en 1923 par DELPRAT, EPSTEIN et KERR, le Rose Bengale est un dérivé halogéné de la résorcinol-phtaléine ou fluorescéine. Il fut étudié et utilisé ensuite par FRIESSINGER, WALTER et NAVILLE en France.

Ce corps, non toxique, ne s'élimine normalement pas par le Rein, même injecté par voie veineuse, mais par la Bile. Expérimentalement, on constate un certain nombre de faits démontrant bien l'action du Foie lors de sa traversée de l'organisme : c'est ainsi qu'à près ligature du cholédoque, les rétentions observées sont très fortes ; après établissement d'une fistule d'Eck, la même rétention s'installe et persiste. Au cours de l'intoxication phosphorée, MAURER et GATTEWOOD observent le même résultat, ainsi qu'après intoxication chloroformique.

L'épreuve est très simple à réaliser.

Principe. — On injecte dans la circulation une

quantité donnée de colorant ; on dose ensuite la quantité de Rose Bengale restant dans le sérum au cours de prises de sang successives.

Technique. — On remplit une 1^{re} seringue avec le colorant à injecter, à la dose de 1 mgr. 5 par kgr. de poids corporel, soit par exemple 90 mgr. pour un sujet de 60 kgr. c'est-à-dire 4 cm³, 5 de la solution à 20 mgr. pour cent que l'on utilise habituellement.

Dans une 2^e seringue, on fait une prise de sang au malade, à jeun depuis 10 heures au moins ; ensuite, sans retirer l'aiguille, on injecte le colorant contenu dans la 1^{re} seringue ; celle qui contient le sang retiré est versé dans un premier tube dans lequel on ajoute un peu d'oxalate (tube témoin).

Avec une 3^e seringue enfin, on fait exactement 40 minutes après, une seconde prise de sang, qui sera versée dans un second tube (même quantité que dans le 1^{er} tube).

On centrifuge jusqu'à éclaircissement de liquide. Le dosage consiste à comparer la couleur du tube de sérum à titrer avec celle obtenue en plaçant l'un derrière l'autre, le tube de sérum témoin et un tube étalon convenablement choisi. On corrige ensuite pour avoir le taux du colorant par litre de sang.

On évitera l'hémolyse, cause d'erreur possible, en se servant d'un matériel bien sec et en évitant d'exposer le tube de rose, et le malade, à la grande lumière.

Résultats. — Schématiquement, les résultats se classent en 4 catégories :

a) *les taux bas, au-dessous de 3*, il s'agit, en principe, de sujets à Foie sain, indemne de toute déficience.

Cependant, les protagonistes de cette méthode reconnaissent eux-mêmes que chez les insuffisants hépatiques légers, dont souvent les autres fonctions du Foie sont intactes, on peut rencontrer un taux analogue. Ainsi, d'ailleurs, qu'au cours de certaines hépatites graisseuses tuberculeuses.

b) *les taux moyens, compris entre 3 et 6*, ne se rencontrent le plus souvent qu'en cas d'*insuffisance hépatique nette*, même dans certains cas où les autres épreuves fonctionnelles fournissent des résultats normaux.

c) *Les taux élevés, oscillants entre 6 et 9*. Ici, l'*insuffisance hépatique est facile à mettre en évidence* : les autres tests de fonctionnement en font foi.

d) *Les taux très élevés, dépassant 9* : traduisent une *atteinte hépatique sévère*.

Ce test paraît donc apporter des résultats particulièrement nets, subit des variations parallèles au degré de l'Insuffisance, présente l'avantage d'une grande simplicité d'application.

B) Critique de cette épreuve.

Elle a fait cependant l'objet d'un certain nombre de critiques, dont la dernière principalement n'est pas sans importance.

a) Un premier inconvénient est son *manque relatif de sensibilité* ; nous avons vu que des taux bas, infé-

rieurs à 3, réservés en principe aux sujets à Foie sain, peuvent s'observer chez des malades porteurs d'une Insuffisance hépatique discrète le plus souvent, mais certaine ; et au cours d'une cirrhose de Laënnec, il n'est pas rare de trouver une épreuve du Rose Bengale négative pendant une longue période, la rétention colorée ne devenant forte que dans un stade très tardif.

On est donc obligé d'admettre que si une réponse positive a pour corollaire l'affirmation de la déficience fonctionnelle du Foie, on ne peut renverser la proposition et dire que l'absence de rétention suppose une intégrité complète de la cellule hépatique.

b) D'autre part, si *l'éliminalion urinaire est très faible chez un sujet à Foie indemne, il n'en est pas exactement de même chez l'insuffisant hépatique* ; et en ce cas, la fuite du colorant par les urines, peut être susceptible de modifier les résultats.

c) Il convient de tenir compte du fait que *chez les basedowiens*, il existe souvent une rétention un peu plus élevée que normalement ; par ailleurs, la thyroxine à doses légères et courtes active la fonction chromagogue, tandis que, à doses fortes ou prolongées, elle l'inhibe.

d) Mais surtout, une dernière critique plus importante peut être faite à l'épreuve du Rose Bengale : *celle de ne pas explorer la cellule hépatique elle-même, mais bien tout le système réticulo endothélial.*

FIESSINGER lui-même écrit : « La fonction chromagogue est l'œuvre d'un complexe : le couple endothé-

lial spléno-hépatique d'abord, qui fixe le colorant — acte chromapexique — la cellule hépatique ensuite, qui l'élimine — acte chromagogne — ».

En conclusion, l'objection la plus importante à élever contre l'utilisation du Rose Bengale comme test d'Insuffisance hépatique consiste en ce que, d'une part, cette épreuve est relativement peu sensible ; d'autre part, en ce qu'elle interroge plus les cellules réticulo-endothéliales parmi lesquelles celle de KÜPPFER, que la cellule noble du Foie.

Ici encore, *ce n'est pas le bilan d'une fonction hépatique que l'on effectue en employant cette épreuve, mais celui d'un système de défense de l'organisme dont d'ailleurs le Foie fait partie.*

CHAPITRE IV

Les Tests d'exploration de la fonction protéique.

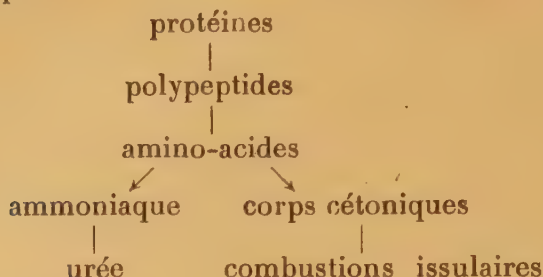
Egalement très importantes sont les différentes actions que présente le Foie dans le métabolisme des Protides.

Successivement, nous étudierons son rôle dans la *transformation des Corps azotés*, dans la *formation des protéines sanguines* — et nous parlerons à ce propos de la *réaction de Takata-Ara* — dans la *production du Fibrinogène sanguin*.

A) La transformation des corps azotés.

Cette action est extrêmement complexe. Les albumines alimentaires sont, sous l'influence des sucs intestinaux, morcelées en des constituants plus simples ; ceux-ci arrivent au Foie, où ils subissent des désaminations, ce qui entraîne la production d'ammoniaque et de corps cétoniques ; ces derniers sont, après diverses transformations, brûlés dans les tissus ; quant à l'ammoniaque, c'est à ses dépens que se forme l'urée.

Le schéma de ces réactions successives est désormais classique :



Une insuffisance du Foie dans son rôle de transformation produira donc forcément *une diminution de l'uréogénèse, et parallèlement, une augmentation de l'ammoniaque et des corps cétoniques* ; un dosage de ces différentes substances paraît donc pouvoir constituer un excellent témoignage du mauvais fonctionnement de la cellule hépatique.

I. — Etude de l'insuffisance uréogénétique.

Le test le plus sûr de cette insuffisance paraît être *la diminution de l'urée urinaire* ; c'est d'ailleurs ce que l'on constate expérimentalement, lors de la destruction par différents procédés, de la glande hépatique.

Remarquons de suite pour n'y plus revenir, que *l'on a pu également doser les différents chaînons du cycle de transformation, polypeptides et amino-acides*, nous n'insisterons pas sur ces épreuves, d'une part, en raison des difficultés techniques qu'elles soulèvent, ce qui fait qu'elles sont peu employées, d'autre part, en raison de ce que les critiques adressées au dosage de l'urée,

dernier élément de la chaîne, s'appliquent exactement aux maillons précédents.

Pour chiffrer la baisse de l'urée urinaire, il est bien évident qu'il est nécessaire de connaître exactement la quantité de matières azotées apportées au Foie afin qu'il les transforme en urée ; c'est pourquoi l'on a créé le *rapport azoturique*, c'est-à-dire celui de l'Azote de l'urée à l'Azote total ; sa valeur normale oscille de 0,83 à 0,85. Souvent, d'ailleurs, afin d'éviter l'erreur possible provenant d'un mauvais fonctionnement rénal, on remplace le rapport azoturique par le *rapport azotémique*. Sa valeur normale varie de 0,70 à 0,80 (COURMONT, MOURIQUAND et MOREL). Dans l'insuffisance hépatique, la valeur de ces deux rapports diminue.

A ces 2 épreuves, peuvent s'adresser de nombreuses critiques :

La principale, et qui porte même lorsqu'on utilise le rapport azotémique, c'est de ne pas mettre à l'abri d'une *erreur rénale* : le barrage, en effet, exerce son action en amont, par accumulation, aussi bien qu'en aval. Malgré cela, M. LABBÉ veut laisser à l'étude de ces rapports et de leurs variations pathologiques une grande valeur : leur abaissement resterait une preuve de l'Insuffisance du Foie ; et cependant, ce même auteur avec NEPVEUX, rapporte une observation d'hépatonéphrite, où l'on rencontre des chiffres très élevés : rapport égal à 69, ce qui prouve formellement la grande influence du Rein.

On a également reproché à ces rapports, faisant

intervenir l'Azote total, de faire entrer en jeu des éléments qui ne sont pas uréifiables. C'est pourquoi MAILLARD a proposé pour remédier à ce fait, le coefficient d'Imperfection uréogénique :

$$\frac{N. \text{ ammoniacal}}{N. \text{ ammoniacal} + N. \text{ urée}}$$

c'est-à-dire le rapport qui existe entre l'azote qui, n'ayant pas été transformé par le Foie en urée, est resté à l'état d'Azote ammoniacal, et tout l'Azote transformé ou non.

Sa valeur est de 6 à 8 %. Elle baisse avec un régime lacté ; elle s'élève en cas d'Insuffisance hépatique.

Ici est éliminé le reproche précédent. Mais la découverte postérieure de la *formation rénale de l'ammoniaque* est venue lui enlever tout fondement physiologique. On sait que cette fabrication d'ammoniaque par le Rein a pour but d'économiser la réserve alcaline du sang. L'on a donc pu dire qu'elle était un témoin de l'acidose ; que les rapports précités sont donc bien des témoins du fonctionnement du Foie, mais qu'ils en sont des *témoins indirects* : l'insuffisance de cet organe provoquerait un état d'acidose que le Rein cherche à compenser par une surproduction d'ammoniaque afin de maintenir la réserve alcaline. Cette théorie, très séduisante à première vue, se voit cependant ébranlée si l'on se rappelle que le Rein est influencé, dans sa production ammoniacale par de nombreux facteurs : citons entre autres *l'influence du pH*. FIESSINGER et GUILLAUMIN ont bien proposé le *Coeffi-*

cient Ammoniacal corrigé en fonction du pH. Sa valeur normale varie de 6 à 8 ‰ augmente en cas d'Insuffisance du Foie, mais là encore, n'est pas complètement éliminée l'action possible d'un Rein dont l'intégrité fonctionnelle n'est pas absolue.

L'emploi de ces rapports fournit donc un test de la transformation des albumines dans l'organisme, mais n'explore pas exclusivement le Foie.

II. — Dosage de l'acide urique.

La même remarque peut s'appliquer à l'utilisation du dosage de l'acide urique comme test d'Insuffisance hépatique.

Les expérimentateurs avaient, en effet, apporté *deux importantes constatations.*

1^o l'ablation du Foie chez le chien a pour corollaire l'apparition dans le sang, puis dans l'urine, d'une quantité considérable d'acide urique.

2^o Injecté au chien normal, on en constate la disparition rapide.

Il paraissait donc logique de conclure que *c'est au Foie qu'est dévolu le rôle de destruction de l'acide urique*, et que l'augmentation de cet acide urique traduit une insuffisance hépatique (BOULU, CRÉMIEUX et M. P. WEILL). Celle-ci se traduirait donc par une *hyperuricurie*, ou si le Rein n'est pas perméable par de l'hyperuricémie. *Il n'en est cependant rien.* Les expérimentateurs ont, en effet, étudié chez le chien ; or, contrairement à ce qui se passe chez lui, *le Foie de*

l'homme ne contient pas de ferments uricolytiques. Et cliniquement d'ailleurs, au cours de certaines grandes insuffisances hépatiques, on observe de l'Hypo uricémie.

III. — Dosage de la créatine.

La créatine est une substance due à une *désassimilation protéique endogène*. C'est, ont dit CORNIL, OLMER, DUNAN et VAGUE, « la substance essentielle de la physiologie musculaire ».

Elle s'élimine sous forme de *créatinine*, et cette transformation semble s'effectuer au niveau du Foie.

Aussi, Mlle WAHL a-t-elle pu proposer de doser la créatine et la créatinine ; cette dernière diminuerait au profit de la première en cas de déficience hépatique. Sur cette notion, on pourrait établir un test d'insuffisance du Foie.

Le fait, cependant, paraît très contestable. RATHERY, BINET et DEFFINS, FOLIN et DENIS, affirment que le Foie n'est pas nécessaire à ce métabolisme et l'usage de ce test n'est pas passé dans la pratique.

B) L'Equilibre des Protides. Sérine et Globuline.

Depuis longtemps, les physiologistes et les pathologistes ont étudié le rôle du Foie, *dans le maintien de l'équilibre albumineux du sérum*. COHN, HOWE, puis WHIPPLE, au cours d'études sur le rôle des différents organes dans la genèse des protéines, ont mis en valeur l'influence prépondérante du Foie sur la régé-

nération des Albumines sanguines. Celle-ci, outre la Fibrine, sur laquelle nous reviendrons, sont représentées on le sait, par la *Sérine* et la *Globuline*.

La Sérine : représente l'ensemble des protides restant solubles dans une solution de sulfate de soude anhydre à 22,2 % à 37° ; et dont le point isoélectrique est de 4,7.

Les Globulines sont constituées par l'ensemble des protides précipitant dans les mêmes conditions et dont le point isoélectrique est de 5,4.

Certains auteurs ont voulu différencier des globulines les *englobulines*, précipitées par l'eau distillée et les *pseudo globulines* ; mais cette distinction ne repose pas encore sur des données suffisamment précises pour qu'elle puisse être retenue.

Le dosage de la Sérine et de la Globuline sont simples (MASSEBOEUF et WALLICH).

Les 2 albumines sont séparées par le sulfate d'ammonium à demi-saturation et à pH fixe ; il précipite seulement la globuline.

Puis chacune de ces 2 substances, après coagulation par l'alcool bouillant, est récoltée sur filtre, lavée à l'éther, puis à l'eau et enfin pesée.

Par litre de sérum, les chiffres suivants sont considérés comme normaux :

Protides totales.....	80 gr.
Sérine.....	50 gr.
Globuline.....	30 gr.

Le Rapport Sérine-Globuline est donc égal à 1,66.

1) Le Dosage de la Sérine et de la Globuline dans les maladies du Foie.

Depuis longtemps déjà, on connaissait le rôle du Foie dans le métabolisme de ces substances ; BINET et CODOUNIS, opérant sur le chien chloralosé ont mis en évidence l'influence, sur elles, de la traversée du Foie : en étudiant comparativement le sang de la veine porte et celui des veines sus-hépatiques, ils observèrent une baisse des Albumines totales, la chute portant surtout sur les globulines.

ABRAMI et WALLICH, expérimentant sur le lapin dont le Foie avait été profondément lésé par le phosphore, constatent d'importantes modifications de l'équilibre protidique.

C'est à ces deux derniers auteurs qu'est due la plus importante étude clinique de la question ; chez tous les insuffisants hépatiques, ils observent un « *Syndrome des Albumines sanguines* » : hyposérinémie avec, parfois, hyperglobulinémie compensatrice ; baisse ou inversion du rapport sérine globuline. Ils estiment qu'en l'absence de lésions rénales importantes, les variations protidiques rendent compte du degré de l'Insuffisance hépatique, et récemment, BLITSTEIN aboutit aux mêmes conclusions.

Par ces mêmes variations, WALLICH explique les œdèmes et l'ascite des cirrhotiques : « Il nous a semblé que cette perturbation des Albumines et les modifications profondes qui en découlent au point de vue de la pression osmotique des protéines plus spécialement,

suffisaient à rendre compte de la fréquence des œdèmes chez ces malades, et de la facilité avec laquelle ils font de l'ascite, ou la reproduise, les causes mécanique étant insuffisantes à expliquer ces phénomènes et ne semblent intervenir, sauf certaines exceptions, que comme causes localisatrices ».

Ces faits, cependant, ne sont pas admis par tous. C'est ainsi qu'il n'est pas exceptionnel d'observer une formule inversée sans aucun œdème ; et surtout, il est des cirrhotiques présentant une insuffisance indiscutable du Foie, et chez lesquels ne s'observe pas ce syndrome des albumines sanguines.

D'autres facteurs enfin peuvent exceptionnellement intervenir. LOEPER a montré l'influence du corps thyroïde ; BAUER celle de la moelle osseuse.

Quoiqu'il en soit, on peut admettre, abstraction faite de certains cas particuliers, l'action prépondérante du Foie sur le maintien de l'équilibre protidique du sérum et l'utilité du dosage de la sérine et de la globuline.

De cette étude, on peut rapprocher celle d'un test plus précis d'Insuffisance hépatique, proposé récemment, la réaction de TAKATA-ARA.

II. — La Réaction de Takata-Ara.

TAKATA en 1925, propose une réaction colloïdologique, permettant de distinguer la Pneumonie de la Bronchopneumonie.

Quelques années plus tard, il l'applique avec ARA, à l'étude du liquide céphalo-rachidien.

Ultérieurement enfin, JELTZER la modifie quelque peu, et étend la méthode au sérum et au liquide d'ascite; avec STAUB, en 1929, il l'utilise dans le diagnostic des affections hépatiques,

C'est à HUGONOT et SOHIER que l'on doit son introduction en France, en 1934, ainsi d'ailleurs que de nombreuses mises au point ultérieures.

Principe. — La réaction est fondée « sur la propriété qu'ont les Albumines du sérum normal de protéger contre la floculation l'oxyde de Mercure prenant naissance du mélange carbonate de soude, chlorure mercurique, en présence de fuschine; dans certains cas pathologiques, des modifications de l'équilibre colloïdal du sérum inhibent cette action protectrice, et il se fait une floculation plus ou moins massive (GIRARD et VINCENT).

Technique. — La technique en est relativement simple; dans plusieurs petits tubes successifs, on met, à des dilutions croissantes, le sérum ou la sérosité du malade; on ajoute ensuite dans chaque tube 0 cm³ 25 d'une solution de carbonate de soude cristallisé à 10 %, puis 0 cm³ 3 du réactif de TAKATA (mélange extemporané d'une solution de sublimé à 0,5 % et d'une solution de fuschine basique à 0,02 %. L'on constate alors 2 ordres de phénomènes :

a) *Des modifications de la coloration* : de ce fait, l'on ne tient pratiquement pas compte;

b) *L'apparition d'une floculation* dans certains tubes, et ce, plus ou moins rapidement.

Si elle n'a lieu que dans un tube, la réaction est dite légèrement positive.

Si elle se produit vers la dilution $1/16$ ou $1/32$, la réaction est alors franchement positive.

Selon l'importance du précipité, [certains mesurent sa hauteur dans les tubes], lu après $1/2$ heure et 12 heures, on lui donne le coefficient 1, 2, ou 3.

Il convient également de tenir compte de la *rapidité* avec laquelle apparaît la floculation.

Mécanisme. — Nous avons vu précédemment le rôle du Foie dans le maintien de l'équilibre albumineux du sérum ; *c'est de ce même équilibre que paraît relever la réaction de TAKATA-ARA.* La floculation est liée à un trouble sérique, et l'on constate, d'ailleurs, un *parallélisme étroit entre les données qu'apporte la réaction et les variations du quotient sérine-globuline.* Les résultats positifs s'accompagnent d'une inversion, ou tout au moins d'une diminution notable du quotient. *Il existe néanmoins quelques exceptions : c'est ainsi qu'il est des affections où le quotient sérine-globuline est profondément modifié, telle la Néphrose lipoïdique, et où cependant la réaction de TAKATA-ARA est dans la règle négative ; et à l'inverse, il est des cas où le quotient est sensiblement normal, tandis que la réaction est franchement positive.* Ces notions conduisent donc à admettre, à l'origine de la floculation, un trouble qui, pour être habituellement lié à la modification des Albumines sériques, s'en différencie cependant.

Résultats. — De l'ensemble de leurs travaux, les auteurs qui se sont attachés à l'étude de cette épreuve dégagent les conclusions suivantes : *Une réaction de TAKATA-ARA positive peut être considérée comme l'expression d'une atteinte franche et diffuse du parenchyme hépatique* ; c'est ainsi que dans les cirrhoses, la réaction se fait le plus souvent dans ce sens ; que dans les congestions du foie, dans le cancer secondaire, dans les ictères infectieux, on la trouve au contraire négative dans la majorité des cas.

De la connaissance de ces faits, on peut déduire d'emblée, l'objection que soulève l'emploi de la réaction de TAKATA-ARA : elle ne répond positivement qu'en cas d'atteinte nette du parenchyme, ce qui limite régulièrement sa valeur.

Tout en reconnaissant le fait, il convient cependant de ne pas méconnaître le grand intérêt que présente son utilisation : *l'intérêt pronostique* ; sa positivité, en effet doit faire craindre dans la règle, une évolution sévère ; une cirrhose paraissant peu grave relativement mais dont, d'emblée, la réaction est positive devra faire redouter une issue rapidement fatale ; et inversement, devant une cirrhose à allure maligne, mais dont le TAKATA reste négatif, on est autorisé à porter le pronostic d'une amélioration prochaine.

On a également reproché à la réaction de *pouvoir être positive en dehors des maladies du Foie*. JEZLER l'a trouvée dans la Tuberculose évolutive, LAZZARO dans les abcès du poumon, SCHREIDER SNECK dans les mala-

dies du sang, TANENHOLTZ au cours de certaines syphilitis secondaires, HUGONOT dans les leishmanioses et dans quelques cas de suppurations chroniques.

Mais il ne s'agit pas là, d'une réelle objection. En dehors du fait que *ces cas sont très rares*, BLITSTEIN prétend que dans tous ces cas, les modifications humorales ne faisaient que *traduire l'existence d'une altération hépatique*.

En conclusion, nous pouvons dire que ce test d'insuffisance hépatique, s'il n'est pas très sensible, conserve cependant une valeur indubitable. A de rares exceptions près, dont probablement les travaux ultérieurs rendront compte, une réaction de TAKATA-ARA positive implique une atteinte franche et diffuse du parenchyme hépatique.

C) Le Dosage du Fibrinogène sanguin.

L'Action du Foie sur le taux du fibrinogène sanguin — dont dérive la fibrine — peut-être rapprochée de celle qu'il exerce sur l'équilibre protidique du sérum. *Le dosage du fibrinogène paraît constituer un 3^e terme du syndrome albumineux des hépatiques* décrit par ABRAMI et WALLICH.

Le fibrinogène est, en effet, avec la sérine et la globuline, l'une des 3 albumines qui entrent dans la constitution du plasma. Son origine hépatique, sinon exclusive, tout au moins prédominante, paraît à peu près affirmée par une série de données physiologiques et expérimentales ; de nombreuses expériences ont

en effet été réalisées avec d'ailleurs des résultats contradictoires au premier abord.

Les premières recherches sont dues à DOYON, KAREFF, MOREL et GAUTIER à MAC MASTER et DRURY : ces auteurs constatent la baisse rapide du fibrinogène sanguin après hépatectomie et anastomose porto sus hépatique ; les mêmes résultats s'observent si l'on détruit chimiquement le Foie à l'aide de phosphore ou de chloroforme.

Mais par ailleurs, MANN et MAGATH, FIESSINGER et C. M. LAUR trouvent que l'hépatectomie modifie peu la coagulation du sang. Ils expliquent que la baisse du fibrinogène observée par les autres expérimentateurs est due à la précipitation de celui-ci sur le tube de caoutchouc qui réunit la Veine porte aux veines sus-hépatiques. Et cependant, FIESSINGER admet la possibilité d'une baisse du fibrinogène après l'ablation du Foie, puisque dit-il, si on ne l'observe pas, c'est en raison de la courte survie des animaux, ce qui ne permet pas la disparition du fibrinogène préexistant dans le sang.

De plus, il convient de remarquer que la coagulation sanguine peut n'être pas modifiée, comme l'ont vu MANN et MAGATH, bien que le taux du fibrinogène soit très abaissé. Ces auteurs se sont contentés en effet de considérer la coagulabilité sans effectuer le dosage de la fibrine.

Enfin, notons que les expériences utilisant l'intoxication conservent toute leur valeur, et là, on assiste nettement à une baisse du taux existant avant elle.

Si bien que *l'élaboration hépatique paraît actuellement solidement établie*. Se basant sur les données qui précèdent, WHIPPLE et HURWITZ d'abord, puis LIAN et FRUMUSAN ont proposé de *doser la fibrine du sang pour mettre en évidence l'insuffisance du Foie*.

Rappelons la technique du dosage :

Par le Chlorure de Calcium, on précipite sous forme de fibrine le fibrinogène du plasma sanguin oxalaté ; le précipité recueilli est lavé, séché, puis pesé ; du poids obtenu, on retranche celui des cendres (convenablement corrigé) restant après calcination de la fibrine.

Les Résultats, chez le sujet normal, sont de 4 à 5 gr. par litre de plasma.

L'Hypofibrinémie s'observe :

1^o au cours des cirrhoses : il est particulièrement instructif et riche d'enseignements pronostiques de suivre la courbe de la fibrinémie au long de leur évolution ; elle paraît être un témoin fidèle des fluctuations de l'insuffisance du Foie ; il faut se rappeler cependant qu'au tout début de l'affection, la fibrinémie peut rester normale ;

2^o dans certains iclères du type catarrhal, de façon transitoire d'ailleurs.

Dans ces 2 affections, la fibrine peut s'abaisser jusqu'à 1 gr. 40 par litre et même moins ; les taux moyens oscillent entre 3 gr. 80 et 2 gr. 20.

3^o Signalons encore qu'au cours de l'intoxication alcoolique chronique, sans cirrhose, la fibrinémie peut être trouvée basse pour remonter rapidement à son taux initial dès que cesse l'absorption du toxique.

A l'opposé, la *fibrinémie* reste normale ou même s'élève légèrement dans un certain nombre d'autres affections hépatiques : il en est ainsi dans le Foie cardiaque, les Néo-plasmes du Foie, la spirochétose ictéro-hémorragique, les Ictères par rétention. Dans ce dernier cas, on peut, pour expliquer cette élévation, invoquer l'infection surajoutée des voies biliaires. *Les états infectieux, en effet, élèvent la fibrinémie* ; parmi ceux-ci, il est deux affections où le taux de la fibrine peut atteindre un degré remarquablement élevé : jusqu'à 10 gr. par litre :

La Pneumonie,

Le Rhumatisme articulaire aigu.

Mais ce n'est pas là un reproche bien grave. Dans le cas de l'Insuffisance hépatique, seule une infection légère et latente peut constituer une cause d'erreur, puisque capable à elle seule de masquer une hypofibrinémie discrète, en la ramenant à un taux normal, voire en la transformant en une hyperfibrinémie.

En conclusion, le dosage pondéral du fibrinogène sanguin paraît devoir être retenu comme test d'exploration de la fonction protéique du Foie : c'est lui, en effet, qui intervient seul lorsque l'on utilise cette épreuve ; une seule réserve : l'infection atténuée et latente, susceptible de fausser les résultats :

Le dosage de la Sérine et de la Globuline avec l'étude de leur rapport.

La réaction de TAKATA-ARA

La mesure de la fibrinémie

constituent donc trois épreuves explorant une fonction semblant purement hépatique et dont des observations nouvelles affirmeront la valeur.

CHAPITRE V

Les moyens d'exploration de la fonction sanguine.

A) Les multiples fonctions du Foie.

Le Foie possède de multiples actions. Nous citerons parmi elles :

La fonction antiloxique dont d'ailleurs la fonction chromagogue constitue un aspect.

La fonction thiopexique ROBIN, JOLY, LOEPER, OLIVIER et TONNET ont dosé le Soufre total et le Soufre oxydé, étudié leur rapport, l'influence du Foie sur son métabolisme ; BINET, BLANCHETIÈRE, puis VELLER sur celui du glutathion.

Foie et Graisses. — Le cycle des graisses dans l'organisme est encore mal connu ; les expériences de DRURY et de MAC MASTER sur des lapins hépatectomisés ont montré que le rôle du Foie n'était pas essentiel. Et nous avons vu que, pour le cholestérol — substance lipéidique — il en était de même.

Foie et Eau. — Il existe indiscutablement une influence certaine de la glande hépatique sur la

traversée hydrique de l'organisme — l'épreuve de la galactosurie provoquée l'interroge même lors de l'exploration de la fonction glycogénique — ici, l'intégrité du parenchyme rénal est une condition indispensable pour pouvoir attribuer quelque valeur à cette épreuve.

Foie et Vitamines. — On sait que c'est le Foie qui transforme en vitamine A le carotène, qu'il met cette même vitamine en réserve, ainsi d'ailleurs que les autres, mais alors en moindre proportion.

Fonction martiale. — Le taux du Fer hépatique s'élève pendant la grossesse ; il est relativement plus élevé chez le fœtus qui doit accumuler des réserves pour les premiers mois de la vie, l'alimentation lactée étant déficiente en Fer.

Le Foie entre encore en jeu dans le métabolisme du *Phosphore*, du *Magnésium*, possède une action sur la *Pression Artérielle*, influence probablement d'autres métabolismes, encore que ceux-ci soient aujourd'hui soupçonnés ou encore inconnus.

Mais toutes ces propriétés physiologiques que nous venons de voir n'ont pas permis d'instituer des tests pratiques du fonctionnement hépatique.

B) La Fonction sanguine.

L'une d'elle, cependant, peut être utilisée dans ce but : non pas en donnant lieu à la création d'épreuves véritables ; mais en faisant appel à une série d'examens qui sont maintenant de règle dans l'interrogatoire de

la cellule hépatique chez un sujet présentant une déficience du Foie.

Nous voulons parler des épreuves explorant *la fonction sanguine*.

Deux ordres de faits sont à considérer :

1) au cours de l'examen clinique de tout hépatique, il est actuellement de pratique courante de rechercher les troubles de la crase sanguine et d'en déduire, pour une part, l'intensité de la déchéance fonctionnelle du Foie ;

2) Par ailleurs, chez un cirrhotique qui saigne, c'est encore au Foie que l'on attribue classiquement ces grandes hémorragies dont on sait le caractère brutal, souvent dramatique, parfois mortel.

Or, là encore, si l'on veut pousser à fond l'étude des faits qui tendent à expliquer ces phénomènes, l'on peut se rendre compte que ce n'est pas le Foie qui est responsable de ces manifestations pathologiques. *La Rate ou plus exactement, l'ensemble spléno-réticulo endothélial paraît devoir ici être incriminé.*

Successivement, nous étudierons.

— les troubles de la crase sanguine chez les hépatiques,

— les hémorragies des cirrhotiques.

I. — Les Troubles de la crase sanguine chez les hépatiques.

Chez tout insuffisant hépatique, on devra systématiquement rechercher la présence ou l'absence des

signes traduisant l'altération de la crase sanguine ; il est rare d'ailleurs que tous les symptômes se retrouvent conjointement. Avec le plus grand soin, on étudiera :

a) *La coagulation* : elle se fait dans les délais normaux de 10 minutes environ, ou n'est que très légèrement retardée ; il n'y a pas de coagulation plasmatique ;

b) *La prolongation du saignement*, recherchée par l'épreuve de Duke, répétée plusieurs fois, pratiquée des deux côtés, elle se retrouve souvent. Dès 2 à 4 minutes normales, l'écoulement sanguin, arythmique parfois, peut persister 15, 20, 30 minutes et plus même ;

c) *L'irrtractilité du caillot* peut aussi s'observer. Dans les heures qui suivent la coagulation, le caillot ne se rétracte pas, ou ne se rétracte qu'incomplètement ; le sérum ne transsude pas ; le caillot enfin peut s'émietter, ou se redissoudre ;

d) *Le signe du lacet* est souvent positif. Il met en évidence la fragilité capillaire ; l'application d'une ventouse la fait également ressortir ; il en est de même de l'ecchymose entourant les points de piqûre ;

e) *L'Hypoplaquetlose* enfin complète le tableau, signe inconstant cependant ; des chiffres très bas peuvent se rencontrer : 40, 20, 10.000 plaquettes par mm³. Cette thrombopénie est souvent remplacée par une déficience qualitative et non quantitative des plaquettes, par une *thrombasthénie*.

Devant cet ensemble symptomatique, ce « syndrome hémocrasique des hépatiques » comme on l'a dénommé, deux remarques s'imposent :

1^o la première, c'est que tous ces signes sont bien loin de ceux que l'on observe au laboratoire, au cours d'expériences supprimant ou détruisant plus ou moins complètement le Foie. Ce que l'on voit alors, ce sont des troubles de la coagulation et une baisse du fibrinogène, nous l'avons dit.

2^o la seconde, que le « syndrome hémocrasique » reproduit par contre très exactement les troubles vasculohématiques que l'on rencontre chez les hémogéniques. Malgré ces remarques cependant, la plupart des auteurs rendent le Foie responsable du syndrome hémocrasique. N'a-t-on pas parlé du « Purpura des Hépatiques » ?

Cette conclusion nous paraît peu conforme à la réalité ; il nous semble plus logique, en effet, d'attribuer sans discussion au Foie, parce qu'ils surviennent chez un Insuffisant hépatique, des troubles qui font habituellement partie du tableau d'une autre affection : l'hémogénie ; d'autant plus qu'expérimentalement, une lésion hépatique n'est jamais capable de les reproduire.

Notons d'ailleurs que FIESSINGER n'accuse pas directement le Foie d'être responsable de la fragilité vasculaire : il invoque une atteinte des petits vaisseaux, une sorte de « méiopragie des capillaires » expliquant la facilité de leur dilatation et de leur rupture ; cette fragilité, dit-il « est-elle due à l'insuffisance hépatique

ou dépend-elle de la cause qui crée la dyshépatie ? peu importe ! elle l'accompagne presque toujours... »

A de nombreux auteurs, il a semblé que la question méritait d'être approfondie. Puisque l'on est en présence de symptômes comparables en tous points à ceux de l'hémogénie, pourquoi les retirer alors du cadre de cette dernière affection ? pourquoi ne pas reprendre pour eux les mêmes discussions pathogéniques que l'on a soulevées pour les purpuras ? Nous allons voir en effet, qu'elles s'intègrent parfaitement dans le cadre de notre étude pour expliquer les troubles de la crase sanguine des insuffisants hépatiques.

Successivement, plusieurs théories ont été proposées :

a) La première d'entre elles fait appel à *l'action directe des agents nocifs* sur les endothéliums vasculaires ou sur les plaquettes. Cette action existe peut-être. Elle est difficile à prouver. Et les lésions observées paraissent plutôt et le reflet des altérations des organes hémopoïétiques.

b) *La théorie médullaire*, soutenue par FRANCK, s'appuie sur l'origine mégacaryocytaire des plaquettes, proposition émise par WRIGHT ; la moelle osseuse ne produirait plus qu'un nombre insuffisant de mégacaryocytes et, partant d'hématoblastes. Cette hypothèse à l'inconvénient de ne pas rendre compte de la fragilité vasculaire.

c) *La théorie hépatique* a eu ses partisans. Elle est fondée sur l'identité presque absolue clinique et hématologique, entre les syndromes hémorragiques de

l'insuffisance hépatique et les Purpuras (P. E. WEILL). Pour NOLF, il y aurait d'étroites relations entre le Foie et l'endothélium vasculaire.

Ce n'est pas à notre sens une explication ; nous avons dit qu'il paraît illogique d'attribuer sans discussion au Foie ces symptômes. Ce n'est pas parce qu'on les rencontre chez les sujets au foie déficient qu'il revêtent, *ipso facto*, une origine hépatique.

d) *Le rôle des glandes endocrines* paraît important dans l'Hémogénie, et l'on sait l'influence indiscutable des étapes de la vie génitale par exemple, chez des malades atteintes de la maladie de WERLOFF. Mais dans le cadre de l'Insuffisance hépatique, il paraît n'être que secondaire.

e) *celui du système nerveux* évoqué parfois par la topographie de certaines éruptions paraît de moins en moins retenir l'attention.

f) En fait, *la théorie splénique*, basée autrefois sur de simples hypothèses, rallie actuellement la majorité des auteurs, et les succès maintenant nombreux de la splénectomie au cours des Purpuras chroniques, apporte à cette théorie une éclatante vérification.

ABRAMI, à l'occasion de nombreux travaux, a montré que c'est également aux lésions de la Rate que l'on devait rapporter le syndrome hémocrasique des insuffisants hépatiques.

Nous le répétons, pourquoi attribuer au Foie ou à la cause qui crée la dyshépatie un syndrome qui, lorsqu'il est isolé, relève d'accéléérations de la Rate. D'autant plus, d'ailleurs qu'expérimentalement, il n'est

pas de faits qui militent en faveur d'une origine hépatique, tandis que tous, au contraire, concordent pour affirmer l'étiologie splénique.

— dans les hépatonéphrites expérimentales par exemple, qui n'altèrent pas la Rate, il n'y a jamais de syndrome hémogénique.

— l'épreuve inverse est fournie par l'intoxication phosphorée, où les hémorragies sont fréquentes. Or, là, la Rate et le système réticulo-endothélial présentent des lésions.

Si en clinique on observe le purpura chez des malades à Foie atteint, c'est qu'en même temps, la Rate et le Système réticulo-endothélial sont lésés ; il en est ainsi dans la Spirochétose, la Fièvre jaune, les Cirrhoses.

Il est donc inutile de parler d'un syndrome hémocrasique des hépatiques ; il s'agit d'un purpura hémogénique relevant d'une atteinte spléno-réticulo-endothéliale.

Nous allons voir qu'il en est à peu près de même dans les hémorragies graves des cirrhotiques ; elles ne sont pas dues aux lésions du Foie, mais à celles de la Rate. Nous nous étendrons peu, d'ailleurs, sur ce sujet, admis par tous les auteurs ou presque, maintenant indiscutable et même indiscuté.

II. — Les hémorragies des cirrhotiques.

Il peut s'agir de petites hémorragies : épistaxis, hémorragies gingivales, par exemple ; elles entrent

plutôt dans le cadre déjà étudié de l'hémogénie.

Ailleurs, et c'est de cette variété que nous voulons parler, ce sont des hémorragies graves, parfois mortelles ; elles surviennent sans aucun prodrome au cours de l'évolution d'une cirrhose, tantôt, c'est de celle de LAENNEC atrophique qu'il s'agit ; tantôt c'est d'une cirrhose hypertrophique, ascitique ou anascitique ; tantôt enfin, d'une cirrhose hypertrophique anictérique d'origine splénique (ABRAMI). C'est dans cette forme surtout qu'apparaissent fréquentes les hémorragies graves, mettant parfois, dès la première, la vie du malade en danger.

Un autre caractère de ces hémorragies est, outre leur brusquerie d'apparition, leur caractère récidivant : ici, à intervalle rapproché, là après un temps de silence relativement prolongé, une nouvelle hémorragie va apparaître, plus importante et plus grave souvent que celle qui la précédait. Après une ou plusieurs récidives, elles finissent par emporter le malade.

Pour rendre compte de ces hémorragies, de nombreuses explications ont été proposées :

1^o Au début, le *Foie seul* était incriminé : du fait de l'*hypertension portale*, un vaisseau gastrique ou duodénal venait à céder... en réalité, cette explication trop simpliste n'est actuellement plus soutenue : MAISON, dans sa thèse, a montré que de formidables surpressions réalisées dans le système porte ne provoquent pas d'hémorragie ; un vaisseau sain ne saigne pas ; la rupture vasculaire suppose un vaisseau lésé.

2^o La rupture d'une *Varice œsophagienne* a été égale-

ment invoquée. Mais on sait l'inconstance de ces dilatations veineuses ; l'œsophago et la gastroscopie l'ont montré et, d'autre part, si cette théorie rend compte de la possibilité d'une hémorragie, elle n'explique pas la cause précise de leur survenue.

3^o On a également fait appel aux *troubles de la crase sanguine* (P. E. WEILL et ISCH-WALL) à la *méiopragie vasculaire chronique* (FIESSINGER), à des *phénomènes nerveux* d'ordre vaso-moteurs (DEBOVE et COURTOIS-SUFFIT) ; ils entrent peut-être en ligne de compte, mais ne paraissent en rien capables d'expliquer à eux seuls l'apparition de ces accidents dramatiques.

4^o Actuellement, le rôle de la Rate semble de plus en plus important ; à peu près démontré ; il rallie l'immense majorité des auteurs.

On constate en effet au cours de l'évolution des cirrhoses qui saignent l'*existence quasi constante d'altérations spléniques* :

— tantôt simple congestion,

-- tantôt, et le plus souvent, sclérose avec hypertrophie diffuse.

Cette sclérose peut précéder la cirrhose, peut évoluer parallèlement à elle, peut enfin apparaître consécutivement. Mais le fait essentiel est que l'on rencontre également, à côté de l'atteinte sphénique, *des lésions vasculaires* comparables en tous points, à celles que l'on observe dans une classe d'affection purement splénique, celle des *splénomégalies thrombophlébitiques*.

Les splénomégalies thrombophlébitiques. Il s'agit de

splénopathies évoluant sans atteinte du Foie. Leur étiologie est mal connue. On a invoqué et recherché avec plus ou moins de succès la syphilis, les infections puerpérales, une origine traumatique.

Leur aspect clinique ressemble à celui de la maladie de BANTI ; elles évoluent en 2 phases successives : une première, anémo-splénomégalique, avec leucopénie et mononucléose ; une seconde, hémorragique, s'accompagnant souvent d'ascite, de fièvre modérée, de troubles digestifs.

Leur pronostic est rapidement fatal lorsqu'apparaissent les hémorragies : le malade est emporté soit par une hématoméso foudroyante, soit par suite de l'extension du processus thrombophlébitique.

L'anatomie pathologique montre de façon constante des *lésions de la Rate* ; celles-ci d'ailleurs sont variables.

Parfois l'on ne constate qu'une simple congestion passive avec endophlébite et quelques petits foyers d'infarctus, souvent les lésions sont plus diffuses, l'hypertrophie plus marquée avec des plages de sclérose plus ou moins étendues. Il n'est pas rare de retrouver également l'aspect de la maladie de BANTI, avec épaississement des fibres du réticulum splénique. Enfin, parfois la sclérose est très étendue, avec de nombreux petits nodules durs, farcissant le parenchyme. CHABROL a insisté sur l'importance de la splénosclérose rendant la Rate impropre à jouer son rôle de régulateur de la circulation.

Le Foie est dans la règle intact.

Les lésions vasculaires sont extrêmement étendues.

Elles furent étudiées par FRUGONI et CODVELLE ; ces auteurs ont mis en évidence la présence d'une thrombophlébite splénique ou portale, faisant entrer l'affection dans le cadre des « thromboses portoradiculaires » de CHEVALLIER.

La veine splénique est particulièrement lésée, mais le processus thrombophlébitique peut gagner le tronc Porte et même les veines mésentériques. Les veines sont encombrées de caillots d'âges différents, les anciens étant durs et adhérents ; les troncs phlébitiques sont bosselés, inégaux, variqueux ; leurs parois sont fragiles. Il existe également, expliquant le siège gastroduodéal des hémorragies, des lésions des vaisseaux gastrointestinaux CAIN et CATTAN ont observé la présence d'un processus congestif, débutant dans la sous-muqueuse, se propageant aux capillaires de la muqueuse ; la rupture de ceux-ci entraîne dans les formes brutales, une nécrose hémorragique, ou dans les cas moins violents, la simple ouverture des capillaires dans la lumière digestive.

Ces auteurs admettent le rôle d'une irritation d'origine sympathique dans l'apparition de ces lésions ; FRUMUSAN dans sa thèse, montre que l'on peut les réaliser artificiellement par irritation des splanchniques. On voit donc qu'il s'agit bien là du retentissement gastrique d'une affection purement splénique, et dans laquelle le Foie ne semble nullement responsable des hémorragies. Il est facile d'expliquer la persistance fréquente de celles-ci après splénectomie, argument souvent opposé à cette façon de voir : l'ablation de la

Rate, en effet, ne supprime pas la sclérose vasculaire. Celle-ci persiste, continue même d'évoluer pour son propre compte, ce qui explique la répétition et l'importance croissante des hémorragies.

On voit ainsi qu'il existe des affections sphéniques pures, dans lesquelles le Foie est complètement intact, et où s'observent des hémorragies gastro-intestinales en tous points comparables à celles rencontrées au cours de l'évolution des cirrhoses.

Ces faits paraissent constituer une preuve suffisante pour admettre l'origine sphénique des hémorragies des insuffisants hépatiques.

De cette conclusion, on peut dégager une notion pratique de la plus haute importance : la possibilité d'une splénectomie devant des accidents hémorragiques menaçants. Ce n'est pas ici le lieu d'en discuter l'opportunité et d'en apporter les résultats.

Rappelons toutefois qu'avec des indications bien posées, en se limitant aux cas où l'atteinte fonctionnelle du Foie est peu profonde, cette intervention est susceptible de succès éclatants.

Conclusions.

De ces différentes remarques sur les tests proposés pour l'étude des fonctions du Foie, il semble que l'on peut dégager l'affirmation que nous proposons lors de l'introduction de notre thèse :

Etant donné les notions que nous apportent la physiologie et l'expérimentation, il faut savoir se borner à *faire le bilan d'un ensemble fonctionnel*. Il paraît en effet, difficile d'interroger le Foie isolément, vu l'interdépendance des différents organes dans les différentes fonctions.

C'est ainsi que nous avons vu la fonction glycogénique du Foie mettre en jeu le Pancréas ; des techniques récentes cependant, dosant la galactosémie, ou la lévulosémie provoquées semblent éviter cet écueil. Le métabolisme des différents composants de la bile ne fait pas intervenir le Foie seul, mais la Rate, le sang, les différents tissus, et pour le cholestérol, l'Ovaire, la Surrénale. C'est le couple spléno-hépatique qui entre en jeu lorsqu'on interroge la fonction chromagogue... la Rate qui intervient lors de l'étude de la fonction sanguine du Foie.

Peut-être seul celui-ci est-il intéressé dans la formation des Albumines du sérum, bien que le fait ne soit pas encore formellement établi (dosage de la Sérine et de la globuline — Réaction de TAKATA-ARA — dosage de la fibrine).

D'autre part, *il n'existe pas de rapport absolu entre les résultats cliniques apportés par les tests et l'état anatomo-pathologique de la cellule hépatique*, sauf peut-être dans le cas d'altérations très importantes.

On a pu démontrer qu'une grande partie du parenchyme hépatique peut être détruite sans qu'une seule épreuve puisse mettre en évidence d'une façon quelconque la déficience fonctionnelle du Foie ; on sait, en effet, qu'il subsiste un « parenchyme de luxe » dépassant largement par sa quantité celui qui est strictement nécessaire ; et en cas de lésions peu étendues, des phénomènes de suppléance entreront en jeu, qui maintiendront l'apparence d'une intégrité fonctionnelle totale.

Ainsi, a-t-on pu parler d'une insuffisance hépatique fonctionnelle, conditionnée plus par la diffusion des lésions que par leur gravité.

Cependant, il n'en reste pas moins vrai que *si l'on considère la clinique et surtout la thérapeutique*, tous ces tests dont certains nouveaux encore feront l'objet de travaux ultérieurs, conservent en pratique une grande valeur : ils mettent en effet en évidence l'altération d'une fonction physiologique, et, partant, permettent l'institution d'une thérapeutique adéquate et souvent efficace.

Vu : Le Président de thèse,
L. TANON.

Vu : le Doyen,
A BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI. — Modifications des albumines sanguins au cours des cirrhoses du foie avec ascite. Rapport Sérine-Globuline (*Presse méd.*, 1^{er} juin 1929).
- Les grands syndromes des cirrhoses hépatiques. Essai d'interprétation pathogénique (*Rev. Mal. Foie*, mars-avril 1932).
- ABRAMI (M^{me}), BERTRAND-FONTAINE, LICHTWITZ et FOUQUET. — Origine splénique des hémorragies des hépatiques (*Bul. Soc. franç. Hématol.*, 6 avril 1932).
- ABRAMI et FRUMUSAN. — Les splénopathies cirrhogènes ; sur une forme de cirrhose hypertrophique anictérique curable par la splénectomie (*Soc. Méd. Hôp.*, 26 février 1934).
- ABRAMI et WALLICH. — Modifications du sérum sanguin au cours des cirrhoses du foie avec ascite (*C. R. S. Soc. Biol.*, 25 mai 1929).
- ALBEAUX-FERNET. — L'exploration fonctionnelle du foie par l'épreuve des concentrations galactosuriques fractionnées (*Rev. Mal. Foie*, sept.-octobre 1938).
- ANTITCH, DIM et RUBENOVITCH. — Sur la genèse et la valeur diagnostique de l'urobiline et de l'urobilinogène (*Cong. Vichy*, 1937, t. II, p. 193).
- AUBERTIN et LACHAUD. — De l'utilisation de la courbe d'hypoglycémie provoquée par l'injection intra-veineuse d'insuline en vue de l'exploration fonctionnelle du foie (*Cong. Vichy*, 1937, t. II, p. 275).

- AUBERTIN, LACOSTE, LACHAUD et MARTINET. — Hépatites toxiques expérimentales. Exploration fonctionnelle du foie (*Cong. Vichy*, 1937, t. II).
- AUSSANÈRE et ALBEAUX-FERNET. — Bilirubinémie (*Cong. Vichy*, 1937, t. II, p. 149).
- BAISSET, BOUISSET, BUGNARD, BOUZAUD et SOULA. — Rôle du pancréas dans le stockage lacunaire du glucosé (*Soc. Biol.*, 1933, n° 39, p. 308).
- BALTACEANO et VASILIU. — Sur une épreuve adrénalinique dans les affections hépatiques (*Cong. Vichy*, 1937, t. II, p. 213).
- BARIÉTY. — Les sels biliaires (Thèse Paris, 1927).
- BARTON. — Glycosurie et fonction hépatique (*Endocr. Paris*, janvier 1927).
- BAUMEL et SERRE. — Le syndrome hydropigène des maladies du foie (*Rev. Mal. Foie*, mars-avril 1937 et mai-juin 1937).
- BÉNARD et BIANCANI. — Considérations sur la pathogénie des œdèmes (*Presse méd.*, 7 juin 1924).
- BENECH. — Série de recherches sur l'insuffisance hépatique et en particulier sur l'épreuve de la glycosurie provoquée (*Prat. Méd. franç.*, n°s 10 bis et 12 bis, 1925).
- BENSIS, CODOUNIS et POLYDORIDES. — L'insuffisance hépatique déterminée par la cholémimétrie (*Cong. Vichy*, 1937, t. II, p. 207).
- BETHOUS et MOUNIER. — L'acidoammoniurie, le coefficient acidoammoniaurique (*Arch. Mal. Digest.*, n° 1, t. XIX, janvier 1927).
- BINET et CODOUNIS. — Influence de la traversée du foie sur les albumines du sérum (*Soc. Méd. Hôp.*, 1931).
- BRODIN. — Le rôle du foie dans certaines glycosuries et hyperglycémie (*Rev. crit. de Path. et de Thérap.*, 1^{er} fév. 1930, p. 95).

- BRODIN et ZIZINE. — L'insuffisance pancréatique au cours des cirrhoses (*Soc. Méd. Hôp.*, 26 mars 1926).
- CASTEX et LOPEZ GARCIA. — L'insuffisance hépatique pigmentaire (*Cong. Vichy*, t. II, p. 65).
- CHABROL. — Sur la fonction biliaire (*Cong. Vichy*, t. II, p. 70).
- Enseignements comparatifs du cholestérol et des sels biliaires en pathologie hépatique (*Presse méd.*, 10 nov. 1937).
- CHABROL, CHARRONNAT et DANY. — Recherches sur la diazoréaction limite (*Soc. Biol.*, 31 janv. 1931).
- CHABROL, CHARRONNAT et BUSSON. — Le dosage des pigments biliaires dans le sang. La diazoréaction limite (*Presse méd.*, n° 1937, 6 fév. 1932).
- CHEVALLIER et FIEHRER. — Splénomégalias thrombophlétiques (*Le Sang*, 1934, n° 1, p. 102).
- CHIRAY, ALBEAUX, DEPARIS. — La valeur des concentrations galactosuriques fractionnées dans la pratique gastro-entérologique courante (*An. méd.*, juin 1936).
- CHIRAY, CUNY et MARIOTTE. — Dosage colorimétrique des sels biliaires dans la bile et le liquide duodénal (*Soc. Méd. Hôp.*, 25 juin 1929).
- CODVELLE. — Les hémorragies gastro-intestinales au cours des splénomégalias primitives (*Rev. Mal. Foie*, sept-oct. 1930).
- CORNIL et VAGUE. — Insuffisance hépatique et hyperhépatie. La signification et ses limites (*Cong. Vichy*, t. II, p. 257).
- DESTREE. — Influence des variations de la glycémie sur la sécrétion externe du pancréas (*Arch. Intern. Méd. Expér.*, 6 janvier 1931).
- DIERYCK. — La traversée comparée des monosaccharides (*Nutrition*, 1931, p. 207).
- Recherches expérimentales sur les épreuves fonc-

- tionnelles du système réticulo-endothélial (*Rev. belge des Sc. Méd.*, n° 8, sept-oct. 1929).
- DUMAS. — Contribution à l'étude des œdèmes d'origine hépatique (*Jour. Méd. franç.*, déc. 1927).
- DUMAS, GARDIN et GANIEST. — Sur un cas d'œdème d'origine hépatique (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 16 mai 1933).
- DUMAS, VACHON, REYNARD et GAUTHIER (M^{lle}). — Hépatites hydropigènes. Modifications du sérum sanguin. A propos de 8 nouveaux cas avec dosage des albumines du sérum sanguin. Discussion du sérum sanguin. Discussion pathogénique (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 13 déc. 1936).
- FIESSINGER. — L'exploration fonctionnelle du foie (Paris).
— L'insuffisance hépatique au Congrès de Vichy (*Journ. des Prat.*, 2 oct. 1937).
— Quelques considérations sur l'origine et l'équilibre des deux bilirubines (*An. méd.*, mai 1938, t. XLIII, p. 426).
- FIESSINGER et MESSIMY. — Les modifications lésionnelles de la rate au cours des cirrhoses. La splénosclérose (*Ann. Anat. Patho.*, janvier 1936).
- FIESSINGER et NAVILLE. — L'influence de la thyroxine sur la traversée du galactose en expérimentation et en clinique (*Soc. Biol.*, 13 juin 1936).
- FIESSINGER, OLIVIER et CASTERAN. — Le rôle de la rate et en particulier du couple spléno-hépatique dans la fonction chromagogue (*Presse méd.*, 1927, n° 73).
- FIESSINGER et GOTHIE. — L'évolution de l'équilibre albumine globuline du sérum après hépatectomie totale et fistule d'Eck chez le Chien (*C. R. Soc. Biol.*, 18 mars 1933).
- FIESSINGER, OLIVIER et HERBAIN. — Diagnostics biologiques (Paris, 1938).

- FIESSINGER et THIÉBAUT. — Les concentrations galactosuriques fractionnées comme méthode d'exploration fonctionnelle du foie dans les ictères (*Bul. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 6 nov. 1931).
- FIESSINGER, THIÉBAUT et DIERYCK. — Galactosurie provoquée. Courbes d'élimination et de concentration de sortie (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, vol. 107, p. 791).
- Epreuve de la galactosurie dans les ictères (*An. méd.*, 1938, p. 219).
- FIESSINGER et WALTER. — Exploration fonctionnelle du foie et Insuffisance hépatique (Paris, 1925).
- FIESSINGER, WALTER et OLIVIER. — Les rétentions colorantes comparées au cours des maladies du foie (*Presse méd.*, 9 mars 1927).
- FIESSINGER et WALTER. — Le Rose Bengale dans l'exploration fonctionnelle du foie (*Soc. Méd. Hôp.*, 26 mars 1926).
- L'exploration fonctionnelle du foie par le rose bengale (*Rev. Méd. Chir. Mal. Foie, Pancréas, Rate*, juillet 1926).
- FIESSINGER, WALTER et THIÉBAUT. — L'épreuve du galactose chez le sujet normal (*Soc. Méd. Hôp.*, 6 mai 1932).
- FIESSINGER, ZUCKERKANDL et VARAY. — Recherche de l'urobiline dans les ictères (*Soc. Méd. Hôp.*, 12 juillet 1937, p. 10029).
- FOUQUET. — Hémorragies des hépatiques (Thèse Paris, 1933).
- FRUGONI. — Des gastrorragies au cours de la splénomégalie pyléthrombosique (*Presse méd.*, 9 janvier 1929).
- FRUMUSAN. — Sur une forme de splénopathie cirrhogène. La cirrhose hypertrophique anictérique (Thèse Paris, 1936).
- GARNIER et RUDAUX. — Les bases expérimentales de l'in-

- suffisance hépatique (*Ann. méd. Paris*, 1930, p. 248).
- GAYET (M^{me}). — Recherches expérimentales sur le rôle du foie dans le métabolisme du Lévulose lors des épreuves de lévulosémie provoquée (Thèse Paris, 1940).
- GLAESSNER. — L'exploration fonctionnelle de l'insuffisance hépatique (*Cong. Vichy*, 1937).
- GLEYS. — Physiologie.
- GOTHIE. — Sur les constituants protidiques du sang (Thèse Paris, 1934).
- GRÉGOIRE et WEILL (P.-E.). — Des gastrorragies au cours des splénomégalias chroniques primitives (*Soc. Méd. Hôp.*, 18 mars 1927 ; *Presse méd.*, 23 mars 1929).
- GROTT. — Du cycle des recherches sur la régulation du sucre sanguin (*Arch. Mal. App. Digest.*, janvier 1936).
- HARVIER et MAISON. — Lésions vasculaires de la paroi gastrique dans les hématomésés au cours des splénomégalias (*Soc. Méd. Hôp.*, 24 fév. 1934).
- HUGONOT et MARCHAL. — A propos de la réaction de Takata Ara, test d'insuffisance hépatique (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 14 déc. 1937).
- HUGONOT et SOHIER. — Valeur de la réaction de Takata-Ara comme test d'insuffisance hépatique (*Soc. biol.*, 17 fév. 1934).
- HUGONOT, SOHIER et MARCHAL. — La réaction de Takata-Ara dans les maladies du foie (*Presse méd.*, 17 mai 1939).
- LABBÉ. — L'épreuve d'hyperglycémie en clinique (*Soc. Méd. Paris*, 27 déc. 1924).
- L'insuffisance hépatique en clinique (*Ann. méd.*, n° 1, février 1931).
- LABBÉ et NEPVEUX. — Glycémie et épreuves d'hypergly-

cémie chez les hépatiques (*Soc. Méd. Hôp.*, 2 mars 1931).

- L'épreuve de la galactosurie dans le diagnostic de l'insuffisance hépatique (*Soc. Méd. Hôp.*, 27 mars 1933).

LAROCHE et GRIGAUT. — Cholestérol et ses dérivés dans l'organisme (*Soc. Hydrol. et Climat. Méd. Paris*, 3 fév. 1936).

LIAN, FAQUET, SASSIER et SHAPIRA. — Dosage pondéral du fibrinogène sanguin dans les affections hépatobiliaires (*Soc. Méd. Hôp.*, 9 juin 1939).

LIAN et FRUMUSAN. — Valeur sémiologique du dosage pondéral du fibrinogène sanguin dans les affections hépatobiliaires (*Presse méd.*, 9 mars 1938).

- Le dosage pondéral du fibrinogène dans le diagnostic et le pronostic de l'insuffisance hépatique (*Cong. Vichy*, 1937, t. II, p. 129).

LOEPER, DECOURT et GARCIN. — La fonction thiopeuxique et thiooxydante du foie (*Presse méd.*, 12 mars 1927).

LOEPER et SIGUIER. — Les œdèmes des hépatiques (*Paris méd.*, 14 nov. 1936).

LOEPER et SOULIÉ. — Pancréas et ictère catarrhal (*Nutrition*, t. VII, n° 3, p. 271).

MARCHAL, SOULIÉ, LENÈGRE et ROY. — Sur un cas d'hypoglycémie spontanée (*Soc. Méd. Hôp.*, 28 fév. 1936).

MARTIN, VACHEY et LÉPINE. — Œdème des hépatiques (*Jour. Méd. Lyon*, janv. 1923).

MEERSSEMAN. — L'exploration fonctionnelle du foie et le diagnostic de l'insuffisance hépatique (*Rev. Serv. Sant. Milit.*, t. CVIII, juin 1938).

MINET, WAREMBOURG et LINQUETTE. — L'hypoglycémie spontanée d'origine hépatique (*Progrès médical*, 28 mai 1938).

- MOLLER et LUNDGAAR. — Le test de la phénolsulfonephthaléine (*C. R. Soc. biol.*, mai 1925).
- MONGE, POINSO et FRUCTO. — Les plaquettes sanguines chez les cirrhotiques (*Marseille méd.*, 25 fév. 1937).
- MOREAU. — L'hyperlévulosémie provoquée, test d'insuffisance hépatique (Thèse Marseille, 1939).
- NAVILLE. — La valeur clinique de l'épreuve du rose bengale chez les hépatiques (*Cong. Vichy*, 1937, t. II, p. 172).
- OLMER. — Les œdèmes des hépatiques. Etude clinique, facteurs extra-hépatiques de production (*Cong. Vichy*, 1937).
- PANYATOPOULOS. — Contribution à l'étude de la protéinémie chez les cirrhotiques (*Soc. Pathol. comp.*, 8 mars 1938).
- PARTURIER. — Séméiologie hépatobiliaire de l'hypoglycémie (*Rev. Mal Foie*, juil.-août 1937, p. 225).
- PERNET. — Contribution à l'étude de la glycosurie dans l'insuffisance hépatique (Thèse Lyon, 1927).
- POLLACK. — L'épreuve combinée galactose et transit-hydrique comme nouvelle méthode de contrôle fonctionnel de l'insuffisance hépatique (*Presse méd.*, 29 oct. 1938).
- PUECH. — Intoxication par ammanite phalloïde. Grande insuffisance hépatique et hypoglycémie (*Soc. Sc. Méd. et Biol. Montpellier*, nov. déc. 1937).
- RIVOIRE. — L'épreuve de la galactosémie provoquée (*Presse méd.*, 28-31 mai 1941).
- RIVOIRE, GAYET, BERMOND et MOREAU. — Un nouveau test de l'insuffisance hépatique ; l'épreuve de la lévulosémie provoquée (*Presse méd.*, 7 sept. 1938).
- ROCHE. — Sur les protéines du sérum et sur la signification du rapport Albumine-Globuline à l'état normal et pathologique (*Arch. Méd. gén. et colon.*, 1937, n° 3).

- ROGER. — La fonction antitoxique du foie (*Paris méd.* 21 mai 1938).
- ROYER. — Absorption de la bilirubine par l'intestin (*Arch. Mal. App. digest.*, mai 1937, t. XXVII, p. 519).
- SAVY. — Glycosurie et insuffisance hépatique (*Journ. Méd. Lyon*, 5 juin 1926).
- SAVY, GIRARD et VINCENT. — La réaction de Takata. Son intérêt dans les maladies du foie (*Journ. Méd. Lyon*, 20 avril 1938).
- SHRUMPF. — Sur un cas d'atrophie massive aiguë du foie (*Ann. Anat. Patho et Norm.*, 1935).
- THIÉBAUT. — Epreuves biologiques dans les ictères (Thèse Paris, 1932).
- VAGUE. — Les hépatonéphrites (Thèse Marseille, 1935).
- VARAY. — Etude pathogénique des œdèmes des hépatiques (Thèse Paris, 1937).
- VAUTHEY. — Valeur et interprétation des dosages respectifs d'uricémie, totale, plasmatique et globulaire (*Presse méd.*, avril 1935).
- VILLARDELL. — L'exploration fonctionnelle du foie par la surcharge de bilirubine (*Arch. Méd. Chir. Mal. Foie*, n° 5, 1931).
- VOILLEMIN et PERRAULT. — La part de l'atteinte splénique dans la genèse des cirrhoses du foie et les indications du traitement par la splénectomie (*Méd. Internat. Ill.*, n° 8, 1934).
- WALLICH. — Contribution à l'étude des rétentions aqueuses de l'organisme (Thèse Paris, 1930).
- WALTER. — Exploration fonctionnelle du foie, difficultés, technique (*Cong. Vichy*, 1927, t. II).
- L'indice biliaire plasmatique (*Soc. Biol.*, n° 10, 1926).
- WAREMBOURG. — Foie et métabolisme des glucides ; considérations cliniques et physio-pathologiques (*Rev. Mal. Foie*, mai-juin 1937, p. 145).

WILLEMIN. — L'exploration fonctionnelle du foie par le rose bengale (Thèse Paris, 1920).

WOLF. — La Glycémine (*Presse méd.*, 4 janv. 1928).

BIBLIOGRAPHIE ÉTRANGÈRE.

Nous avons donné une littérature étrangère assez abondante. En raison des circonstances actuelles nous n'avons pu nous reporter à toutes les références indiquées ; nous nous en excusons.

ADLER et LANGE. — L'acide lactique du sang dans les maladies du foie (*Deutsch Arch. f. Klin Med.*, t. CLVII, oct. 1927).

ARNOLDI. — Test au glucose pour l'exploration du foie (*Munch Mediz. Woch.*, 21 avril 1925).

BARRENSCHEEN. — Über G'ykogen und zuckerbildung in der isolierten Warmbluterleber (*Biochem Z.*, 1914, t. 58).

BAUER et STRASSER. — Galactosurie et fonction hépatique (*Klin. Woch.*, t. XI, 15 mars 1930).

BERGER, COHEN, SELMANN. Liver function test (*Journ. Am. Med. Ass.*, 10 avril 1926).

BERGH VAN DEN et SNAPPER. — La recherche de la bilirubine dans le plasma par la réaction diazoïque (*Presse Med.*, 1921, p. 441 ; *Wien Med. Woch.*, 1921, t. LXXI, p. 17 ; *Brit. Med. Journ.*, 1924, t. II, p. 498).

BERGMANN. — Au sujet des lésions fonctionnelles du foie (*Klin Woch*, 23 avril 1927).

BERNHEIM. — The icterus index (*Journ. Am. Med. Ass.*, 26 janvier 1924).

BLOTNER et MURPHY. — The effect of liver in the blood sugar level (*Journ. Am. med. Ass.*, 20 avril 1929, 7 juin 1930).

BODANSKY. — Effect of chloroform and phosphorus poi-

- ning on carbohydrate tolerance (*Journ. Biol. Chem.*, 1923, t. 58, p. 1515).
- BOLLMAN et MANN. — The physiology of the liver. Studies in the physiology of the liver. The alterations of function following complete removal of liver (*Am. Journ. Physiol.*, mars 1931).
- BOUCKAERT, STEENHOUT et VANLANTSCHOOT. — Les réactions directes et indirectes de H. V. D. BERGH (*An. Soc. Sc. Bruxelles*, 1927, t. LVII, p. 20).
- BURCHL. — L'ammoniurie dans l'insuffisance hépatique (*Fol. Clin. Chim. et Min.*, 1926, p. 30).
- CERF. — L'épreuve du rose bengale (*Soc. Clin. Hôp. Bruxelles*, 27 avril 1929).
- CHASNOFF et SOLOMON. — The Takata Ara reaction. Clinical significance (*Journ. Lab. and clin. Med.*, juin 1938, t. XXIII, p. 887).
- CONTI. — Effet de la ligature des vaisseaux hépatiques sur la régulation du taux glycémique (*Minerva Medica. Turin.*, 31 octobre 1927).
- CORI. — The rate of glycogen formation in the liver during absorption of fructose and galactose (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1926, t. 23, p. 459).
- Rate of absorption of a mixture of glucose and galactose (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1926, t. 23, p. 290).
- CORI (C. F.) and SHINE. — The conversion of hexoses and trioses to glucose in the liver of the rat (*Journ. Biol. Chem.*, 1936, t. XXI, p. 114).
- DELPRAT, EPSTEIN et KERR. — Nouvelle épreuve du foie. Elimination du rose bengale injecté dans la circulation (*Arch. Int. Med.*, 1924, t. XXXIV, n° 4).
- ENESCO et NUBERT. — Remarque sur l'importance clinique de quelques épreuves d'insuffisance hépatique (*Bul. Ac. Med. Roumanie*, t. IV, n° 4).
- EPSTEIN et RANSCHKOLB. — Rose bengale test for liver

- function (*Arch. of Derm. and Syphilis*, t. XIV, avril 1926).
- EUSTERMANN. — Functionnal tests of the liver (*Arch. Int. Med.*, août 1927).
- FEROND. — L'insuffisance hépatique en clinique et au laboratoire (*Soc. Clin. Hop. Bruxelles*, 27 avril 1929).
- FILINSKI. — Le foie et le rapport des Albumines du sérum (*Wiener Klin. Woch.*, 8 oct. 1925).
- FILINSKI et PROSZOWSKI. — Recherches sur la valeur des différentes méthodes des explorations de l'insuffisance hépatique (*Polsk. Arch. Mediz.*, 1925).
- FISCHLER. — Liver function test (*Munch. Med. Woch.*, 13 nov. 1925).
- GREEN. — The clinical value of test for hepatic function (*Journ. Am. Med. Ass.*, 7 nov. 1925).
- GREEN, SNELL, WALTER. — Examen critique des tests des fonctions hépatiques (*Arch. of Int. Med.*, 15 août 1923).
- GHIFFITHS et WATERS. — The utilisation of fructose in the mammalian organism as shown by experiments on hepatectomized and eviscerated preparations (*Amer. Journ. Physiol.*, 1936, t. 117, p. 134).
- JACOBSEN. — A study of the carbohydrate tolerance in Eck fistula and hypophysectomized animal (*Am. Journ. Physiol.*, 1920, t. 52, p. 233-247).
- JFZLER. — Epreuves hépatiques (*Zeit. f. Klin. Med.*, LXI, 18 juillet 1929).
- JOURDAIN. — La bilirubinurie en pathologie hépatique (*An. et Bul. de la Soc. Roy. des Sc. Med. et Nat. de Belgique*, 1932, n° 9 et 10).
- KAHLER. — Functional liver tests (*Mediz Klin.*, 28 août 1925).
- KIMBALL. — Levulose tolerance test. Study of its value with special reference to mild and chronic diseases

- of liver (*Guy's Hospital Reports*, LXXXII, avril 1932).
- KING. — Levulose tolerance test for hepatic deficiency (*Lancet*, 19 fév. 1927).
- KIRK. — La réaction de Takata-Ara dans la cirrhose du foie (*Journ. Am. Med. Ass.*, 24 oct. 1936).
- KOBAYASHI. — Etudes expérimentales sur le métabolisme des acides biliaires au cours de l'état anormal de la fonction du foie (*Jap. Journ. Gastroenter.*, juillet 1937, t. IX, n° 2).
- KUGELMANN. — Glycémie adrénalinique et affections du foie (*Klin. Woch.*, 5 fév. 1929).
- LANZA. — Equilibre glycémique dans les affections hépatiques (*Minerva Medica*, n° 23, juin 1933).
- MANN et BOLLMAN. — Liver function test (*Arch. Path. et Lab. Med.*, mai 1926, t. I, p. 681).
- The relation of the liver to the utilisation of levulose (*Am. Journ. Physiol.*, 1930, t. 93, p. 671).
- MANN et MAGATH. — Studies on the physiology of the liver. The effect of total removal of the liver after pancreatectomy, on the blood sugar level (*Arch. of Int. Med.*, 1923, t. 31, p. 797).
- MARANON. — Le test de VAN DEN BERGH (*Deutsch Arch. f. Klin. Med.*, 1926, t. CLI, p. 129).
- MEULENGRACHT. — La courbe de glycémie dans les diverses formes d'ictère (*Acta Medica Scandinavica*, 14 déc. 1932).
- MINKOWSKI. — Untersuchungen uber den diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas (*Arch. exp. Path. Pharm.*, 1892, t. I, p. 85).
- MOORE, O'FARREL et HEDON. — Hypoglycémie et hépatite (*The Irish Journ. Med. Soc.*, nov. 1934).
- NADLER et WOLFER. — Hepatogenis hypoglycemia associated with primary liver cell carcinoma (*Arch. Int. Med.*, XLIV, nov. 1929).

- NOAH. — L'acide lactique du sang dans les maladies du foie (*Klin Woch.*, t. VI, 30 juillet 1927).
- PIERSOL et ROTHMANN. — Liver function tests (*Journ. Am. Med. Ass.*, vol. 91, n° 23).
- PURJESZ. — Réaction simple de recherche de la bilirubine dans les urines (*Med. Klin. Berlin.*, 17 sept. 1937, p. 1271).
- RAHIER. — La bilirubinémie dans l'insuffisance hépatique (*Soc. Clin. Hop. Bruxelles*, juin 1929).
- RAYMOND et BLANCO. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1928, p. 649.
- ROE. — A colometric method for the determination of fructose in blood and urine (*Journ. Biol. Chem.*, 1934, t. 107, p. 15).
- ROHRER. — La réaction de Takata dans les maladies du foie (*Zeitsch f. Klin Med.*, t. CXXIII, 10 mars 1933).
- SALA-ROIZ-JOAN. — La bilirubine et la rose bengale dans l'exploration fonctionnelle du foie (*Ann. Med.*, sept. 1930).
- SCHUMACHER. — L'acide lactique du sang dans les affections du foie (*Klin. Woch.*, t. VII, 9 sept. 1928).
- SLOSSE. — L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée (*Soc. Hôp. Bruxelles*, juin 1929).
- SOMOGYI. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1927, p. 33.
- STAUB. — Epreuves fonctionnelles du foie (*Schweiz Mediz Woch.*, mars 1929).
- STEINBERG. — Zur frage der assimilation der lavulose (*Pfluger's Arch.*, 1927, t. 127, p. 686).
- STEINITZ. — Role of liver in levulose metabolism (*Harefuah.*, t. XII, mai 1937).
- STEWART, SCARBOROUGH et DAVIDSON. — Levulose tolerance test of hepatic insufficiency (*Edimb. Med. Journ.*, 1937, t. 44, p. 105).

- Some observations on the levulose test (*Quart. S. Med.*, 1938, t. 7, p. 229).
- STOCKTOM. — Le test de tolérance pour le lévulose (*Guy's Hospital Rep.*, avril 1932).
- SZILARD. — Une méthode colorimétrique pour le dosage des acides biliaires dans le sang (*Bioch. Zeit.*, 25 juin 1926).
- TUMEN et BOCKUS. — La signification clinique des protéines sériques comparées aux autres épreuves de la fonction du foie. (*Am. Journ. Med. Sc.*, juin 1937).
- WIE RZUCHOWSKI et FISZEL. — Influence de l'adrénaline sur l'utilisation du fructose introduit à vitesse constante dans la circulation aux trois niveaux d'assimilation (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 120, p. 377).
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7

CHAPITRE I.

Les tests d'exploration de la fonction sucrée, la régulation glycémique	10
A) Les différents tests	12
I. — Epreuves d'épuisement	13
II. — Epreuves de surmenage	14
III. — Conclusions	17
B) La régulation glycémique et le rôle du pancréas	19
I. — Preuves physiologiques	20
II. — Preuves cliniques	21
III. — Preuves expérimentales	24
IV. — L'atteinte du pancréas en clinique	30
C) Insuffisance hépatique et hypoglycémie	32
I. — Insuffisance chronique	33
II. — Insuffisance aiguë	39
D) Les tests utilisant le lévulose et le galactose	42
I. — La lévulosémie provoquée	43
II. — La galactosurie provoquée	52
III. — La galactosémie provoquée	55

CHAPITRE II

Les tests d'exploration de la fonction biliaire	59
A) Les différents tests	59
I. — Etude des selles	60
II. — Etude de la bile	61
III. — Etude des urines	63
IV. — Etude du sérum sanguin	63
V. — Choix de la méthode à adopter	71

B) Critique de ces tests	73
I. — Métabolisme de la bilirubine	73
II. — Métabolisme de l'urobiline	76
III. — Métabolisme des sels	78
IV. — Métabolisme du cholestérol.....	78
C) Conclusions	79

CHAPITRE III

Les tests d'exploration de la fonction chromagoue	81
A) L'épreuve du rose bengale	82
B) Critique de cette épreuve	84

CHAPITRE IV

Les tests d'exploration de la fonction protéique	87
A) La transformation des corps azotés	87
I. — Etude de l'insuffisance uréogénétique.....	88
II. — Dosage de l'acide urique	91
III. — Dosage de la créatine	92
B) L'équilibre des protides	92
I. — Dosage de la sérine et de la globuline dans les maladies du foie	94
II. — La réaction de Takata-Ara	95
C) Le dosage du fibrinogène sanguin.....	99

CHAPITRE V

Les moyens d'exploration de la fonction sanguine.....	104
A) Les multiples fonctions du foie	104
B) La fonction sanguine	105
I. — Les troubles de la crase sanguine chez les hépa- tiques.....	106
II. — Les hémorragies des cirrhotiques	111
CONCLUSIONS	117
BIBLIOGRAPHIE	119

